

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»

На правах рукописи

**МИХАЙЛОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА**

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОТДАЛЕННЫЕ  
ПОСЛЕДСТВИЯ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И  
ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ.

14.01.08. – педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

Дегтярева А.В.

**Москва – 2019**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	4
<b>Глава 1. Врожденные бактериальные инфекции у новорожденных детей (обзор литературы)</b> .....	11
1.1. Акушерские факторы, связанные с развитием инфекции у плода и новорожденного.....	13
1.2. Клинические проявления врожденных инфекций.....	16
1.3. Диагностика врожденных инфекций.....	20
1.4. Синдром фетального системного воспалительного ответа у плода и новорождённого с экстремально низкой и очень низкой массой тела.....	22
1.5. Исходы перинатальных инфекций.....	30
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b> .....	34
2.1 Общая характеристика обследованных новорожденных.....	34
2.2 Методы исследования.....	41
2.3 Статистическая обработка результатов.....	49
<b>Глава 3. Результаты исследования</b> .....	50
3.1 Перинатальные факторы риска развития врожденной бактериальной инфекции у детей с ЭНМТ и ОНМТ.....	50
3.2 Особенности клинических и лабораторных проявлений врожденных пневмонии и сепсиса у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ.....	54
3.3 Диагностическая значимость отдельных маркеров системного воспалительного ответа (ПКТ и СРБ) при врожденных пневмонии и сепсисе у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.....	77
3.4 Клиническая значимость экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (TNF $\alpha$ , IL12A, CD68, RORC2, GATA3) в клетках крови и буккального соскоба при врожденных пневмонии и сепсисе у детей с ЭНМТ и ОНМТ.....	83
3.5 Особенности течения неонатального периода детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ с врожденными пневмонией и сепсисом.....	92

3.6. Динамика патологических состояний, показателей физического и нервно-психического развития на первом году жизни детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ с врожденными пневмонией и сепсисом.....	93
<b>Глава 4. Обсуждение полученных результатов.....</b>	<b>108</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>120</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>122</b>
<b>Список сокращений.....</b>	<b>123</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>125</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ**

Врожденные инфекционные заболевания развиваются у 27,4 - 36,6% недоношенных детей (Гриноу А., 2005, Remington J.S., 2010) и являются одними из наиболее серьезных заболеваний плода и новорожденного и во многом определяют уровень мертворождаемости, неонатальной и младенческой смертности (Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., 2006; S. Vergnano et al., 2011; Goldenberg R.L., 2003). В структуре неонатальной смертности инфекционная патология занимает одно из ведущих мест, являясь основной причиной смерти или осложнением основного заболевания (Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002). По данным разных авторов распространенность врожденных инфекций значительно различается, что обусловлено неспецифичностью клинических проявлений, а также неоднозначной трактовкой результатов лабораторных и инструментальных исследований у преждевременно родившихся, с высокой степенью незрелости, новорожденных детей (Садова Н.В., 2016, Kari A. Simonsen, 2014).

В литературе описаны клинические проявления раннего и позднего сепсиса преимущественно у доношенных и поздних недоношенных новорожденных, характерным клиническим признаком которых является полиорганная недостаточность. Вместе с тем, все дети с ОНМТ и ЭНМТ рождаются в тяжелом состоянии с респираторными нарушениями и нередко нарушением функции других органов, что может быть обусловлено целым рядом неинфекционных причин и всегда требует дифференциального диагноза с врожденной инфекцией. Не менее сложной задачей является диагностика врожденной пневмонии, клинические признаки которой трудно отличимы от респираторного дистресс-синдрома, а рентгенологические изменения часто неспецифичны. Таким образом, представляется важным уточнение клинических признаков врожденного сепсиса и пневмонии у глубоконедоношенных детей.

В настоящее время недостаточно работ, посвященных изучению особенностей диагностики системного воспалительного ответа у

глубоконедоношенных новорожденных детей при раннем неонатальном сепсисе. До сих пор остается неясным, какие показатели системного воспалительного ответа являются наиболее информативными у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в первые часы и дни после рождения.

Физиологические особенности иммунного статуса глубоконедоношенных новорожденных, характеризующиеся несостоятельностью первого звена противoinфекционной защиты (фагоцитарного), низким уровнем пассивного иммунитета и общей иммунологической недостаточностью, способствуют реализации инфекционного процесса. В последние годы разработаны и внедрены в практику высокочувствительные и специфичные молекулярно-генетические методы, определяющие экспрессию генов иммунного ответа, что представляется перспективным для диагностики врожденной инфекции у недоношенных детей.

Инфекция и системный воспалительный ответ плода и новорожденного ассоциируется с высокой частотой развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ), и отдаленных последствий с формированием детского церебрального паралича (ДЦП), бронхолегочной дисплазии (БЛД) и отставанием в физическом развитии (Заваденко Н.Н., 2015, Шалина Р.И., 2016, Никулина Е.Н., 2017). Частота инвалидизации недоношенных в 22 раза выше, чем детей, рожденных в срок (Лебедва О.В., 2015). Однако имеющиеся в литературе данные относительно частоты неврологических и других отклонений в состоянии здоровья глубоконедоношенных детей широко варьирует и диктует необходимость дальнейшего изучения [57,65] .

Таким образом, необходимость ранней диагностики и своевременного лечения врожденных инфекций играет важную роль в снижении количества осложнений и уменьшении частоты развития неблагоприятных последствий в дальнейшем.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оптимизировать методы ранней диагностики и прогнозирования неблагоприятных исходов врожденных пневмоний и сепсиса у недоношенных

детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Выявить перинатальные факторы риска развития врожденных пневмонии и сепсиса у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.
2. Определить особенности клинических и лабораторных проявлений врожденных бактериальных инфекций, в частности, врожденных пневмонии и сепсиса у новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.
3. Определить диагностическую значимость отдельных маркеров системного воспалительного ответа (прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ)) при врожденных пневмонии и сепсисе у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.
4. Оценить клиническую значимость экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (TNF $\alpha$ , IL12A, CD68, RORC2, GATA3) клеток крови и буккального соскоба при врожденных пневмонии и сепсисе у детей с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 1 суток жизни.
5. Выявить особенности течения неонатального периода и влияния на исходы у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ с врожденными пневмонией и сепсисом.
6. Оценить динамику показателей физического и нервно-психического развития на первом году жизни детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ с врожденными пневмонией и сепсисом.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Изучена взаимосвязь факторов риска со стороны матери и развития врожденной пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Определены особенности течения врожденных пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Определена диагностическая значимость маркеров воспаления (СРБ, ПКТ) при врожденных пневмонии и сепсисе у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Впервые проведено изучение экспрессии генов цитокинов (IL12A, TNF $\alpha$ ), транскрипционных факторов (RORC2, GATA3), трансмембранного гликопротеина (CD68) в крови и

буккальном соскобе в первые часы жизни у детей с ОНМТ и ЭНМТ при врожденных пневмонии и сепсисе. Создана математическая модель, позволяющая на основании оценки уровня экспрессии генов IL12A, GATA3 и RORC2 в буккальном эпителии новорожденных в возрасте первых суток жизни, а также массы тела при рождении, с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать инфекционный процесс. Установлены особенности экспрессии генов цитокинов у глубоко недоношенных детей с врожденной инфекцией. Выявлены особенности нервно-психического и физического развития детей, перенесших врожденную инфекцию, в возрасте 3, 6 и 12 месяцев скорректированных месяцев.

### **ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Такие осложнения у матери, как воспалительные изменения половых органов, хроническая артериальная гипертензия, а также на наличие воспалительных изменений в послеродовом периоде в виде хориоамнионита и децудита необходимо рассматривать в качестве значимых факторов риска развития врожденной инфекции у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Выявлены особенности клинических проявлений, лабораторных и инструментальных признаков врожденных пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Установлена высокая чувствительность ПКТ при врожденных пневмонии и сепсисе, что обуславливает возможность его изолированного использования для диагностики данных заболеваний. Определена диагностическая значимость маркеров системного воспалительного ответа (СРБ, ПКТ) при врожденных пневмонии и сепсисе у детей с ЭНМТ и ОНМТ, даны рекомендации по их применению в клинической практике. Выявлены изменения экспрессии генов цитокинов (IL12A, CD68, RORC2, TNF $\alpha$ , GATA3), характерные для течения врожденных пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ, позволяющие на раннем этапе проводить их диагностику, в том числе и с использованием неинвазивных методик. Показана высокая диагностическая значимость сочетанного использования IL12A, GATA3 и RORC2 цитокинов в буккальном соскобе. У детей с ЭНМТ и ОНМТ,

перенесших врожденные пневмонию и сепсис, выявлены тяжелые осложнения, способствующие формированию инвалидизации на первом году жизни.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. У детей с ЭНМТ и ОНМТ ведущими проявлениями врожденного сепсиса являются тяжелые дыхательные расстройства в сочетании с артериальной гипотензией, острым почечным повреждением и геморрагическим синдромом. При врожденной пневмонии во всех случаях выявляются тяжелые дыхательные расстройства, тогда как проявления полиорганной недостаточности выявляются в 25% случаев. Ведущими факторами риска развития врожденных пневмонии и сепсиса являются воспалительные заболевания половых органов матери, воспалительные изменения плаценты и хроническая артериальная гипертензия.
2. У детей с ЭНМТ и ОНМТ при врожденных пневмонии и сепсисе установлена высокая диагностическая значимость ПКТ в возрасте 48-72 часов жизни, тогда как СРБ и показатели клинического анализа крови обладают низкой чувствительностью. Оценка профиля экспрессии генов врожденного иммунитета (IL12A, GATA3 и RORC2) в буккальном соскобе является информативным и неинвазивным методом диагностики врожденной инфекции в возрасте первых суток жизни.
3. У детей с ЭНМТ и ОНМТ, перенесших врожденные сепсис и пневмонию, достоверно чаще отмечалось развитие инфекционных заболеваний кишечника: НЭК 1 и 2 степени, геморрагических поражений ЦНС (ВЖК 3 степени), судорожного синдрома в неонатальном периоде, что способствовало достоверно более длительному лечению в условиях ОРИТ и стационаре в целом.
4. На первом году жизни у детей с ЭНМТ и ОНМТ, перенесших врожденные сепсис и пневмонию, чаще выявляются неврологические дефициты. Показатели физического развития не отличаются у детей с врожденными пневмонией и сепсисом и группой контроля.

### **МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы зарубежных и отечественных авторов по теме исследования.



Объектами исследования являлись дети, родившиеся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. При проведении исследования использованы клинико-anamnestические, лабораторно-инструментальные методы. Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью методов математической статистики. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации.

### **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

в качестве врача-неонатолога принимала непосредственное участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий, сформулировала цель, задачи, дизайн исследования и этапы выполнения работы, осуществляла сбор первичных клинико-лабораторных данных, проводила обработку, анализ, интерпретацию и обсуждение полученных данных.

### **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

полученные результаты исследования внедрены в практическое использование при составлении протоколов диагностики и лечения врожденных инфекций в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

### **СООТВЕТСТВИЕ ДИСЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 «Педиатрия»; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней, областям исследования 1, 3, 5, 7, 8.

### **АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основные положения диссертации доложены на:

1. XIII Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя». Москва, 2012.
2. VII Региональном научном форуме «Мать и Дитя». Геленджик, 2014.

3. VI Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». Москва, 2013.
4. XXIV European Congress of Perinatal Medicine. Флоренция, 2014.
5. X Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». Москва, 2017.
6. XXVI European Congress of Perinatal Medicine. Санкт-Петербург, 2018.  
Апробация работы проведена 18.05.2018 на апробационной комиссии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 10).

### **ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

### **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 73 отечественных и 95 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 рисунками, 55 таблицами.

**Глава 1.**  
**ВРОЖДЕННЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У**  
**НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**  
**(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

Врожденные инфекции являются одними из наиболее серьезных заболеваний плода и новорожденного, во многом определяют уровень мертворождаемости, неонатальной и младенческой смертности [34,55,56,94].

Под внутриутробным инфицированием плода и новорожденного понимают патологическое состояние, формирующееся под влиянием многих неблагоприятных факторов, среди которых ведущее место занимает инфекционная патология матери и связанное с ней микробное внутриутробное инфицирование околоплодных вод, плаценты, пуповины, плода на фоне изменения иммунологической реактивности новорожденного [67].

Инфекционные заболевания и процессы, вызванные возбудителями, проникшими к плоду от инфицированной матери до родов или во время прохождения ребенка по родовым путям, называют врожденными инфекциями [16,49]. На протяжении последнего столетия наблюдались изменения этиологической значимости отдельных видов возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных. Так, в 30-40 гг. XX столетия преобладали грамположительные кокки: В-гемолитический стрептококк группы А и *S.aureus*. В 50-60-х гг.превалировали *S.aureus* и *E.coli*. С конца 60-х гг.до 80-х гг.XX века значительно возросла этиологическая значимость коагулазонегативных стафилококков и грамотрицательных бактерий. [1].

При появлении признаков инфекционного процесса у новорожденного следует рассмотреть следующие возможные пути возникновения: 1) врожденная инфекция, возникшая внутриутробно, 2) инфекция, приобретенная при прохождении родовых путей матери, 3) неонатальная инфекция, 4) инфекция, связанная с дефектом иммунной системы или врожденных метаболических нарушений.

Развивающийся плод защищен от микрофлоры родовых путей матери. Колонизация новорожденного начинается после разрыва плодных оболочек [19,36]. При преждевременном разрыве плодных оболочек возможен восходящий путь инфицирования плодных оболочек, пуповины и плаценты. Врожденная инфекция также может возникать в результате аспирации инфицированных околоплодных вод [22,60]. Если роды происходят вскоре после разрыва околоплодных оболочек, обсеменение новорожденного может возникать при прохождении через родовые пути. В родовых путях матери возможно присутствие грамположительной бактериальной флоры (стафилококки, стрептококки), грамотрицательных энтеробактерий (*E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella*, *Shigella*), анаэробных бактерий, вирусов (цитомегаловируса (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ)), грибковой флоры (преимущественно *Candida albicans*), а также хламидий, микоплазм, протозойных инфекций (*Trichomonas vaginalis*, *T.gondii*) [11,14,25]. Колонизация микроорганизмами новорожденного распространяется на кожу, слизистые оболочки, включая, ротоглотку, конъюнктиву, а также ушной канал, пуповину. Контаминация пуповины опасна распространением инфекции гематогенным путем. Наиболее частый путь проникновения инфекции в легкие происходит при аспирации инфицированных околоплодных вод, а поражение желудочно-кишечного тракта – при попадании микробной флоры из ротовой полости [28].

Развитие бактериального сепсиса у новорожденных зачастую обусловлено наличием факторов риска: преждевременные роды до 37 недель гестации, низкая масса тела при рождении, преждевременный разрыв околоплодных оболочек и как следствие длительный безводный промежуток, воспалительные заболевания мочеполовой системы матери, травматичные роды, асфиксия в родах [2,12,68].

Преждевременные роды являются наиболее значительным фактором риска развития инфекционного процесса у новорожденного сразу после рождения или внутриутробно [50,53,54]. В связи увеличивающимся количеством новорожденных с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ), инфекция остается одной из главных причин заболеваемости

и смертности. Успехи в лечении бесплодия привели к увеличению количества многоплодных беременностей, что, в свою очередь, способствует снижению гестационного возраста менее 28 недель. По данным Национального института здоровья детей и Общества исследования неонатального развития из 6215 новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ (вес при рождении 401-1500) в 21 % случаев имели один или более эпизодов положительного посева из крови. Возникновение инфекции коррелировало с весом при рождении и гестационным возрастом. Наличие инфекции также значительно удлиняло время пребывания в стационаре (в среднем 79 койко-дней) по сравнению с детьми, не имевшими инфекции (в среднем 60 койко-дней). Дети с врожденным сепсисом чаще умирали (18% против 7%), особенно инфицированные грамотрицательными бактериями (36%) или грибами (7%). [82]. Вирулентность инвазирующих микроорганизмов также является одним из факторов патогенеза неонатального сепсиса. Определенные штаммы *S.aureus* (тип 80 и 81) явились причиной стафилококковой пандемии в 1950 г.г. прошлого столетия. *S.aureus* группы 2 может являться причиной редкого поражения кожи новорожденного [44]. Имеются доказательства, что капсульный антиген K1 *E.coli* и штаммы стрептококка группы В типа III обладают более вирулентными свойствами и способностью проникать в кровеносное русло, по сравнению с другими штаммами данных видов микроорганизмов [41].

### **1.1. Акушерские факторы, связанные с развитием инфекции у плода и новорожденного.**

Клинически выраженная инфекция матери во второй половине беременности развивается у 1-10% женщин, приводя к повышению материнской смертности, а также перинатальной заболеваемости и смертности [63]. Клиническими проявлениями хориоамнионита помимо лихорадки, лейкоцитоза в крови матери, может являться наличие тахикардии у плода. Помимо клинического проявления, хориоамнионит может быть подтвержден гистологически в виде инфильтрации околоплодных оболочек полиморфноядерными лейкоцитами [84,152]. Чем меньше гестационный возраст ребенка, тем чаще встречаются данные патоморфологические изменения в плаценте [35,107]. Наиболее частым

для развития хориоамнионита является восходящий путь, предрасполагающим фоном может быть наличие патологической флоры во влагалище и шейке матки. Проникновение патогенной флоры через амнион в амниотическую полость и к плоду приводит к развитию бактериемии, сепсиса и пневмонии. Возбудителями хориоамнионита могут быть как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы. Наиболее часто обнаруживаются *Streptococcus gr.B* (15%) и *E.coli* (8%) [150].

Наличие бактериального вагиноза у матери также может приводить к развитию хориоамнионита [96]. Следует отметить, что недоношенные новорожденные, рожденные от матерей с хориоамнионитом, имеют повышенный риск развития респираторного дистресс-синдрома (РДС), внутрижелудкового кровоизлияния (ВЖК), сепсиса и т.д. [43]. Хотя хориоамнионит прежде всего свидетельствует об инфекции матери, тем не менее плод также включается в воспалительный ответ, что способствует преждевременным родам. Воспалительный ответ плода, описанный Уооп, характеризуется выбросом провоспалительных цитокинов, что приводит к преждевременному разрыву оболочек, преждевременным родам и повышенному риску осложнений у новорожденного [167].

Выявление ведущей причины, приводящей к преждевременным родам затруднительно. Однако связь между воспалительными заболеваниями мочеполовой системы у матери и рождением недоношенного ребенка неоспорима. Наличие субклинической инфекции у женщины может приводить не только к преждевременным родам, и, как следствие, к недоношенности, но и к таким последствиям у ребенка, как ПВЛ, ДЦП, бронхо-легочной дисплазии (БЛД) и некротизирующему энтерокоlitу (НЭК) [105,152,164].

Таким образом, субклиническое течение инфекции приводит к преждевременным родам, а клинические проявления инфекционного процесса появляются после рождения. Некоторые исследователи высказывают предположения об отсутствии данной взаимосвязи, объясняя более частое развитие инфекции у недоношенных новорожденных незрелостью их иммунной системы и немалым количеством инвазивных процедур в процессе выхаживания

[110,113]. Тем не менее, существует сильная взаимосвязь между преждевременными родами и наличием инфекции мочеполовой системы у матери. Так нелеченная бактериурия во время беременности приводит к развитию острого пиелонефрита у 20 - 40% женщин, что значительно повышает риск заболеваемости и смертности плода. Нелеченный острый пиелонефрит в 30% случаев связывают с риском преждевременных родов [141].

Преждевременные роды также могут быть обусловлены наличием специфической флоры в родовых путях матери. В ходе исследования, включавшего 4500 пациенток, было показано, что колонизация мочеполовой системы матери *U.urealiticum* не связана с преждевременными родами, хотя этот микроорганизм является одним из наиболее часто обнаруживаемых в амниотических водах этих женщин [88]. Аналогично наличие *S.trachomatis* в цервикальном канале не связано с преждевременными родами. Однако выявлена взаимосвязь между наличием других инфекций мочеполовой системы, включая *N.gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, а также бактериурии с развитием преждевременных родов [95]. Бактериальный вагиноз, характеризующийся высокой концентрацией анаэробов, *G.vaginalis*, *Mycoplasma spp.* и сниженным количеством *Lactobacillus spp.*, представляющих нормальную флору, вдвое, а то и втрое повышает риск спонтанных преждевременных родов [84].

Частота преждевременного разрыва околоплодных оболочек (ПРОО) при преждевременных родах составляет 3% от всех беременностей [131,140]. В некоторых специализированных центрах частота ПРОО составляет до 30% от всех преждевременных родов [76,160]. Существует взаимосвязь между наличием истмико-цервикальной недостаточности, оперативных вмешательств на шейке матки, многоплодных беременностей, многоводия, предродового кровотечения, сильной никотиновой зависимости и развития ПРОО. В ходе исследования по изучению взаимосвязи недоношенности и ПРОО Harger с соавторами выявили три независимых признака, связанных с ПРОО и недоношенностью: 1) наличие преждевременных родов в анамнезе у матери (ОШ 2,5, 95%, ДИ 1,4-2,5); 2) маточное кровотечение во время беременности, особое значение имело наличие

кровотечения в предыдущие беременности, а также триместр, во время которого было отмечено кровотечение в данную беременность (ОШ для кровотечения в первом триместре 2,4 95% ДИ 1,9-23; ОШ в последующих триместрах 7,4, 95% ДИ 2,2-26); 3) курение матери. Было отмечено, что ОШ выше для матерей, продолжавших курить во время беременности (ОШ 2,1, 95%, ДИ 1,4-3,1) по сравнению с матерями, прекративших курить (ОШ 1,6, 95% ДИ 0,8-3,3) [111]. Было установлено, что при ПРОО врожденный сепсис встречается в 10 % случаев.

Таким образом, многочисленные исследования отмечают взаимосвязь между риском врожденной инфекции и наличием ПРОО, хориоамнионита у матери, что требует дальнейшего изучения особенностей у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

### **1.2. Клинические проявления врожденных инфекций.**

Ранние признаки сепсиса стерты и неспецифичны. Плохое усвоение питания, сниженная активность могут свидетельствовать о наличии инфекции. Более выраженными проявлениями инфекции являются дыхательные нарушения, приступы апноэ, лихорадка или сниженная температура, желтуха, эпизоды срыгивания, кожные проявления в виде петехий, склеремы [149]. У детей с экстремально и очень низкой массой тела проявления сепсиса имеют еще большую неспецифичность, что еще больше осложняет диагностику. В исследовании Fanaroff [101] клиническими проявлениями врожденного сепсиса у 325 новорожденных с массой тела при рождении 501-1500 г были апноэ и тахикардия (55%), нарастающая потребность в кислороде (48%), появление интолерантности к энтеральному питанию, вздутие живота, положительный тест кала на скрытую кровь (46%), вялость и гипотония (37%), нестабильность температуры тела (10%). Необъяснимый метаболический ацидоз (11%) и гипогликемия (10%) были наиболее частыми лабораторными признаками метаболических нарушений сопровождающих сепсис. Bonandio и коллеги попытались выявить наиболее достоверные клинические признаки сепсиса у более чем 200 детей с лихорадкой в возрасте с рождения до 2 месяцев жизни. Они обнаружили, что изменения, обусловленные ухудшением состояния,



централизацией кровообращения, дыхательными нарушениями наиболее часто сопровождаются тяжелые бактериальные инфекции. Появление толерантности к энтеральному питанию, изменение уровня церебральной и спонтанной двигательной активности, мышечного тонуса также немаловажны, но менее специфичны [83].

Температура тела новорожденного с сепсисом может быть повышенной, нормальной и пониженной. В мультицентровом исследовании, включающем 250 детей с врожденной стрептококковой группы В бактериемией около 85 % новорожденных имели нормальную температуру тела ( $36,6 - 37,2^{\circ}\text{C}$ ) во время их пребывания в ОРИТН [162]. При сравнении изменений температуры тела в зависимости от гестационного возраста было выявлено, что повышенная температура тела чаще встречается у доношенных детей по сравнению с недоношенными (12% против 1%), в то время как для недоношенных более характерна пониженная температура тела (13% против 1%).

Дыхательные нарушения, включающие тахипноэ, стонущее дыхание, раздувание крыльев носа, втяжение уступчивых мест грудной клетки, появление хрипов и ослабление дыхания в легких являются важными признаками у ребенка с предполагаемым сепсисом [78,102]. Эпизоды апноэ являются одними из специфических признаков сепсиса, однако, появляются при фульминантном начале заболевания или отсрочено вслед за неспецифическими признаками спустя несколько часов или дней [154]. Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии, аритмии, нарушения перфузии периферических тканей также чувствительны и специфичны для сепсиса.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде плохого усвоения питания, срыгиваний, вздутия живота являются общими и значительными ранними признаками сепсиса. Первым признаком болезни является нарушение усвоения питания [145]. К поражениям кожи, сопровождающих сепсис относятся петехии, склерема, эктима.

Одним из первых клинических признаков внутриутробной или врожденной пневмонии является наличие дыхательных нарушений [99]. Антенатальными

признаками инфекционного процесса могут быть наличие тахикардии у плода, монотонного ритма, эпизоды глубоких децелераций. Также у новорожденных могут отмечаться эпизоды апноэ или нерегулярное дыхание. В некоторых случаях развитию тяжелой дыхательной недостаточности предшествует нарастающее тахипноэ, эпизоды апноэ, нарастание потребности в дополнительном кислороде. Для новорожденных с пневмонией, развитие которой обусловлено инфицированием в родах или постнатально характерны признаки системного заболевания: синдром угнетения, появление толерантности к энтеральному питанию, лихорадка. Дыхательные нарушения, возникающие у новорожденных: тахипноэ, брадипноэ, «стонущее» дыхание, раздувание крыльев носа, нерегулярное дыхание, появление при аускультации хрипов в легких и ослабления дыхания, - могут служить как дебютом заболевания, так и присоединиться позже [90]. Тяжелая форма врожденной пневмонии может сопровождаться развитием шока и дыхательной недостаточностью, требующей проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В исследовании, проведенном в Дели, Matur и коллеги определили чувствительность и специфичность некоторых признаков пневмонии новорожденных: дыхательные нарушения (n=91; чувствительность-88%, специфичность-6%, соответственно), раздувание крыльев носа (n=50; чувствительность-49%, специфичность-70%, соответственно) [130]. При постановке диагноза врожденной пневмонии также важно учитывать наличие следующих факторов риска: недоношенность, длительный безводный промежуток, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, инвазивные антенатальные манипуляции (амниоцентез, кордоцентез), наличие околоплодных вод с неприятным запахом, - которые могут быть связаны с развитием, как пневмонии, так и сепсиса новорожденных. Наиболее характерными признаками пневмонии являются дыхательные нарушения в виде тахипноэ, раздувание крыльев носа и возрастающая потребность в дотации кислорода. Рентгенография органов грудной клетки также является одним из вспомогательных методов исследования при постановке диагноза пневмонии [4]. При этом на рентгеновском снимке у детей с внутриутробной пневмонией

возможно отсутствие специфических признаков пневмонии. На рентгенограмме детей с пневмонией, приобретенной в родах или после рождения можно увидеть участки уплотнения или затемнения легких. Также возможно наличие перибронхиальных уплотнений, свидетельствующих о наличии бронхопневмонии [137]. Диффузное снижение воздушности или воздушная бронхограмма возможна как при респираторном дистресс-синдроме, так и врожденной пневмонии. Хотя дифференциальная диагностика бактериальной и вирусной пневмоний затруднительна только на основании рентгенографического метода исследования. Поражение альвеол, участки инфильтрации, воздушная бронхограмма, наличие плеврального выпота более характерно для бактериального процесса [151].

При постановке диагноза врожденная пневмония следует помнить о существовании заболеваний и состояний, имеющих сходные клинические проявления, а именно: респираторный дистресс-синдром (болезнь гиалиновых мембран), ателектаз, аспирационная пневмония, пневмоторакс, пневмомедиастинум, хилоторакс, гипоплазия или инфаркт легкого, муковисцидоз [146].

С целью определения тяжести состояния, а также прогноза у глубоко недоношенных новорожденных возможно использование шкалы NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score). Данная шкала была разработана для описания процесса нарушения физиологических функций у критически больных новорожденных. Максимально возможное количество баллов при оценке по данной шкале 14. Оценить состояние новорожденных по шкале NEOMOD возможно с первых по 28 сутки жизни. Данная шкала позволяет ежедневно оценивать тяжесть синдромов и риск летальных исходов. Следует отметить факт, что при оценке по шкале NEOMOD 6 баллов смертность пациентов достигает 30% (0-29%), тогда как при 7 баллах возрастает свыше 55% (57-100%) [118].

Следует иметь в виду, что большинство глубоко недоношенных детей рождается в тяжелом состоянии и имеют признаки дыхательной недостаточности, требующей проведения респираторной терапии, генез данных нарушений может

иметь инфекционную природу или быть следствием развития РДС на фоне выраженной морфо-функциональной незрелости легких, что определяет существенную трудность при проведении дифференциального диагноза. Большинство работ посвящено изучению клинических признаков развития инфекции у доношенных и поздних недоношенных новорожденных. Таким образом, остаются до конца не изученными клинические признаки врожденного сепсиса и пневмонии у глубоконедоношенных, что требует дальнейшего исследования.

### **1.3 Диагностика врожденных инфекций.**

Диагностика врожденных инфекций основывается на совокупности результатов анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных исследований.

Выделение микроорганизмов из стерильных локусов: кровь, цереброспинальная жидкость, моча, - остается одним из достоверных методов диагностики бактериального сепсиса. Высев микроорганизмов из ротоглотки, наружного ушного канала, пуповинного остатка, кала говорит о колонизации и не свидетельствует о развитии инвазивной системной инфекции [123].

Также важными в диагностике врожденного сепсиса являются исследования уровня лейкоцитов крови, лейкоцитарной формулы, уровня тромбоцитов, белков острой фазы, биохимического анализа крови, патологоанатомического исследования последа. Клинический анализ крови рекомендован в качестве обязательного исследования у детей с высоким риском инфекции [30]. Однако отсутствуют четкие протоколы по оценке результатов общего анализа крови и предположению вероятности инфекции. По данным различных исследований границы нормы широко варьируют [30]. Показатели включают общее число лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов и отношение незрелых форм к общему числу нейтрофилов, незрелых форм к зрелым нейтрофилам [88,117]. На общее число лейкоцитов и лейкоцитарную формулу влияют, помимо инфекции, возраст ребенка в часах, метод забора крови, способ родоразрешения, наличие гипертензии у матери и пол ребенка. В исследовании Newman и соавторов на

выборке более 67 тыс. новорожденных за период 12 лет было показано, что среди детей с инфекцией по сравнению со здоровыми новорожденными среднее общее число лейкоцитов было ниже на 29%, среднее общее число нейтрофилов ниже на 39% и отношение незрелых форм нейтрофилов к общему числу нейтрофилов было выше на 133%, число тромбоцитов не изменялось. Выводы авторов свидетельствуют о том, что через 4 часа жизни формула крови у здоровых и инфицированных детей значительно отличается, при этом целесообразнее ориентироваться на возрастные изменения нормы [136]. Похожие данные были получены в другом исследовании, где использовалась балльная оценка показателей общего анализа крови (общее число лейкоцитов, общее число нейтрофилов, отношение незрелых форм к общему числу нейтрофилов, незрелых форм к зрелым нейтрофилам, тромбоциты). Баллы  $\leq 2$  рассматривались как низкая вероятность сепсиса, 3-4 балла – возможный риск инфекции,  $\geq 5$  баллов – сепсис или высокий риск инфекции. Статистически достоверным и наиболее чувствительным индикатором сепсиса было число незрелых форм нейтрофилов, отношения незрелых форм к зрелым нейтрофилам (93%) и отношения нейтрофилов к общему числу лейкоцитов – наиболее специфичным (97%). При этом наиболее высокая чувствительность (92%) и специфичность (86%) балльной оценки наблюдалась среди недоношенных. Кроме того, с ростом баллов ( $\geq 5$ ) увеличивалась вероятность сепсиса (83%) [130]. В работе Бениова показано, что при исследовании показателей клинического анализа крови у новорожденных с внутриутробной пневмонией в первые 1-3 сутки жизни выявлено достоверное увеличение доли палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов [12]. По данным Хаертынова развитие сепсиса в 47% случаев сопровождается лейкоцитозом, в 20% случаев – лейкопенией. В 40% случаев при сепсисе и в 20% при локализованных инфекциях отмечается абсолютная лимфопения [69]. По данным Walliullah при неонатальном сепсисе чувствительность и специфичность нейтрофильного индекса составила 70% и 56% соответственно [159].

Новые маркеры в диагностике сепсиса: интерлейкин-6 (ИЛ 6) [109], прокальцитонин [122,143], амилоидный сывороточный белок А [104],

прогепцидин [166], - обещают быть более чувствительными и специфичными по сравнению со стандартными лабораторными методами (подсчет общего количества лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов, исследование уровня белков острой фазы). Также в диагностике врожденного сепсиса в последние годы внедрены ПЦР-технологии, имеющие, большую чувствительность и специфичность по сравнению с бактериологическим методом исследования [80].

При наличии дыхательных нарушений рекомендовано выполнить рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Однако в большинстве случаев определяются неспецифические проявления, не позволяющие дифференцировать врожденную пневмонию от РДС.

Таким образом, признаки дыхательной недостаточности, полиорганной недостаточности характерны для врожденной инфекции, выраженные дыхательные нарушения – для врожденной пневмонии. Однако все изменения изучены применимо к доношенным и поздним недоношенным детям и требует более детального изучения относительно глубоконедошенных новорожденных.

#### **1.4 Синдром фетального системного воспалительного ответа у плода и новорождённого с экстремально низкой и очень низкой массой тела.**

Тяжёлое течение перинатальной инфекции часто сопровождается вторичным поражением органов и систем с развитием синдрома полиорганной дисфункции и/или недостаточности (СПОН), ключевыми звеньями патогенеза которой является синдром системного воспалительного ответа (ССВО) и дисфункция эндотелия, развивающиеся на фоне нарушения функций митохондрий [129]. Степень выраженности ССВО варьирует от субклинически протекающих изменений до ярких проявлений в виде сепсиса и септического шока. Учитывая не снижающуюся в последние годы заболеваемость неонатальным сепсисом, особенно среди недоношенных детей, возникает необходимость не только в более ранней диагностике сепсиса у новорождённых, но и максимально раннем выявлении состояний, способствующих его развитию, одним из которых является системный фетальный воспалительный ответ (СФВО).

В настоящее время под СФВО подразумевается патологическое состояние, характеризующееся активацией фетальной иммунной системы и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, что проявляется дисфункцией эндотелия с явлениями синдрома полиорганной дисфункции у плода и новорожденного ребенка (Gomez R. Et al., 1998). В раннем неонатальном периоде СФВО трансформируется в синдром системного воспалительного ответа, тяжесть течения которого может варьировать от минимальных изменений до развития сепсиса и септического шока (Haque K.N., 2005).

Согласно современным представлениям, в основе синдрома системного воспалительного ответа и неонатального сепсиса лежит активация многочисленных медиаторов воспаления с выраженными нарушениями механизмов ауторегуляции гомеостаза и иммунного ответа (Цыбульский Э.К., 2002).

Повышенная чувствительность плода и новорожденного к инфекциям, вызванными различными патогенами обусловлена недостаточностью систем врожденного и адаптивного иммунитета [141].

Иммунная система включает врожденные механизмы защиты против патогенов, а именно кожу, эпителий респираторной системы, желудочно-кишечного тракта и других слизистых, гуморальные факторы, такие как цитокины и компонент комплемента [141]. Факторы врожденного иммунитета участвуют в доиммунной (неспецифической) защите организма, наиболее активны в первые 4-6 часов после внедрения микроба. Участвуя затем в развитии приобретенного (специфического иммунитета). Врожденный и приобретенный иммунитет в дальнейшем работают синхронно, усиливая друг друга [18]. Система комплемента состоит из сывороточных белков (более 20), которые находятся в крови в неактивном состоянии, их активация может идти последовательно тремя путями: классическим, лектинзависимым и альтернативным. Каждый из путей приводит к продукции активированных C3, C3/C5 конвертаз и мембраноатакующего комплекса [18,124]. Компоненты комплемента синтезируются гепатоцитами, некоторые – макрофагами. В организме плода синтез комплемента начинается при сроках беременности 6-14

недель. Однако к моменту рождения уровень фактически всех компонентов классического и альтернативного путей комплемента недостаточен, особенно у недоношенных. Уровень и активность компонента альтернативного пути комплемента снижены значительней, чем классического. Это делает новорожденных особенно незащищенными от бактерий с полисахаридной капсулой, таких как *E.coli* K1 и стрептококки группы В, которые не уничтожаются действием классического пути комплемента в связи с отсутствием специфических антител. Кроме количественных, описаны функциональные отличия компонента С3, обуславливающие недостаточную опсонизацию. Концентрация большинства компонентов комплемента повышается постнатально и достигает уровня взрослого в возрасте 6-18 месяцев [48,141].

Немаловажным фактором риска осложнённого течения раннего неонатального периода и развития патологических состояний в более позднем возрасте является формирующийся при СФВО иммунный дисбаланс. Анализ содержания в крови обследованных новорождённых противовоспалительного ИЛ-10 позволяет утверждать, что, наряду с активацией эндотелия, СФВО сопровождается развитием системного противовоспалительного ответа, от степени выраженности которого зависит тяжесть полиорганной недостаточности [125].

В основе системной воспалительной реакции лежит запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные, а с другой - противовоспалительные цитокины [168]. Баланс между этими двумя группами медиаторов во многом определяет характер течения и исход процесса.

Цитокины являются низкомолекулярными гликопротеинами и обладают широким спектром биологических эффектов. Их продуцируют практически все ядродержащие клетки организма, но основными источниками являются моноциты, нейтрофилы, Т-хелперы, макрофаги. Постоянных запасов цитокинов в клетке не существует. Их продукция регулируется под действием повреждающего фактора на уровне транскрипции генов. Экспрессия цитокинов опосредуется специфическими факторами транскрипции – регуляторными протеинами, связывающимися с определёнными нуклеотидными последовательностями в



промоторном участке ДНК и активирующими или ингибирующими транскрипцию [112]. Эффект цитокинов реализуется благодаря их взаимодействию со специфическими клеточными рецепторами. Это обуславливает передачу внутриклеточного сигнала и изменение экспрессии целого ряда генов [18].

Работы ряда авторов свидетельствуют о влиянии генетических факторов на течение ССВО. В 1996г. Starber и соавторы доказали значение полиморфизма гена TNF-а в патогенезе ССВО. У мышей с мутацией гена IL-10 развиваются заболевания кишечника воспалительного характера. Полиморфизмы генов TNF-а, IL-6, IL-10 ассоциированы с высоким риском развития преэклампсии, метаболического синдрома и др. [161].

Интерлейкин-10, тормозя развитие воспалительной реакции, одновременно способствует персистенции инфекционного агента и ограничивает защитный ответ на острую инфекцию (А.А. Ярилин, 1999). В этой связи следует отметить, что повышение содержания ИЛ-10 может отражать не только компенсаторный противовоспалительный ответ, но и превалирование гуморального иммунного ответа на фоне внутриутробного инфицирования [58].

Интерлейкин 12 продуцируют моноциты, макрофаги, В-лимфоциты и дендритные клетки, является провосполительным цитокином [18].

В работе Холичева Д.А. и соавторов (2012г.) при обследовании 198 новорожденных выявлен ряд особенностей течения воспалительной реакции. Установлено, что первичное угнетение сознания новорожденного указывает на наличие у него ишемии тяжелой степени, с возможным сочетанием с интра- и перивентрикулярными кровоизлияниями. Наличие гипертермии и олигоурии отражает степень тяжести церебральной ишемии. Степень тяжести церебральной ишемии подтверждается низкой концентрацией ФНО-а, с увеличением содержания ИФН-у и ИЛ-8. Повышение концентрации ИЛ-4 является диагностическим критерием тяжести церебральной ишемии. Возникшие при этом изменения ведут к развитию системного воспалительного ответа, характеризующегося высвобождением медиаторов воспаления (интерлейкинов,

фактора некроза опухоли -а, интерферонов) и сопровождающегося рядом клинических симптомов [70].

Особый интерес в решении вопроса врожденной инфекции представляет способность клеток врождённого иммунитета к выработке активных форм кислорода (АФК), способных при разворачивании инфекционного процесса становится самостоятельным фактором агрессии. Под действием длительной инфекционной экспансии наблюдается извращение механизмов регуляции активации фагоцитов и, как следствие, повышенный, либо неадекватный возбудителю ответ, снижение активности антиоксидантных систем. Постоянное воздействие АФК на ткани организма матери ведёт к глубоким метаболическим нарушениям в работе клеток, их некрозу, запуску апоптоза, посредством действия свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов. В результате неблагоприятного воздействия липополисахаридов бактерий и свободных радикалов происходит разрушение эндотелия сосудистой стенки, с дальнейшей экспрессией тканевого тромбопластина, изменением реологических свойств крови.

Хематтракция нейтрофилов является начальным этапом воспалительного процесса, регулируемого провоспалительными цитокинами, подавляющее большинство которых имеет макрофагальное происхождение. Практически все провоспалительные цитокины- монокины регулируют функции нейтрофилов, прямо или опосредованно обеспечивая их миграцию из кровяного русла и формирование очага воспаления. Ключевые провоспалительные цитокины ИЛ<sub>1</sub> и ФНО $\alpha$  стимулируют на поверхности эндотелиальных клеток и нейтрофилов экспрессию адгезивных молекул, которые чрезвычайно важны для целенаправленной трансэндотелиальной миграции лейкоцитов при их мобилизации в очаг воспаления. В очаге воспаления ИЛ<sub>1</sub>, ФНО $\alpha$  активируют нейтрофилы, что сопровождается развитием респираторного взрыва, стимуляцией дегрануляции, индукцией синтеза и секреции лизосомальных ферментов, лейкотриенов, бактерицидных факторов, формированием аутокринного пути регуляции клеток. ИЛ<sub>1</sub>, ФНО, ИФН усиливают фагоцитарную активность

нейтрофилов. ФНО $\alpha$  усиливает цитостатическую и цитолитическую активность нейтрофильных гранулоцитов, опосредованную перекисью водорода. ГМ\_КСФ преимущественно усиливает «респираторный взрыв» нейтрофилов и особенно белков кислороднезависимого пути киллинга микроорганизмов. Цитокины определяют функциональную кооперацию клеток при реализации реакции воспаления; при этом кооперация клеток может быть как позитивная, так и негативная. Негативное действие на функции нейтрофилов оказывают такие противовоспалительные цитокины, как ИЛ\_10, супрессирующий продукцию практически всех провоспалительных цитокинов, трансформирующий фактор роста (ТФР), препятствующий адгезии лейкоцитов к эндотелию и ингибирующий секрецию супероксидных радикалов и монокинов (ИЛ\_1, ИЛ\_6, ФНО) [119]. ИЛ 10 и ТФР супрессируют продукцию не только провоспалительных монокинов, но и нейтрофилокинов, подавляя транскрипцию генов цитокинов воспаления в нейтрофилах. ИЛ 6 ингибирует синтез ИЛ 1, ФНО [64], но индуцирует продукцию рецепторного антагониста интерлейкина\_1 (РАИЛ) и апоптоз нейтрофилов. ИЛ 6 играет роль негативного фактора в сети цитокиновой регуляции активности нейтрофилов и формирует фенотип нейтрофила, функционирующего в затухающем очаге воспаления [135]. Кроме того, сами нейтрофилы регулируют степень своей чувствительности к монокинам, сбрасывая в состоянии гиперактивации рецепторы к ним. Слученные с поверхности нейтрофилов рецепторы становятся своеобразными ловушками для цитокинов, снижая уровень их воздействия на чувствительные клетки. Негативная регуляция миграции нейтрофилов в место проникновения патогена необходима, в частности, в момент переключения нейтрофильной инфильтрации очага воспаления на моноцитарно-макрофагальную, а также для предотвращения гиперактивации нейтрофилов, сопровождающейся истощением их функциональных возможностей и развитием иммунопатологических реакций [15].

Известно, что такие маркеры системной инфекции, как С-реактивный белок (СРБ) и ПКТ широко используются для диагностики инфекционного процесса. Согласно ряду авторов СРБ обладает чувствительностью 66% и специфичностью

86%, тогда как ПКТ имеет чувствительность 77,9% и специфичностью 81,8%, при этом является более информативным маркером при диагностике врожденного сепсиса на ранней стадии у доношенных новорожденных [127]. Вместе с тем, число исследований у глубоко недоношенных детей ограничено, имеющиеся данные о сроках проведения данных исследований и трактовке результатов противоречиво, что требует дальнейшего исследования. Впервые СРБ описан в 1930 году Tillet и Francis [153]. Они наблюдали реакцию преципитации между сывороткой пациентов, страдающих острой пневмококковой пневмонией и выделенной полисахаридной фракцией С из пневмококковой клеточной стенки. Эта реакция не проводилась при использовании сыворотки здоровой контрольной группы или пациентов с пневмонией после их выздоровления. Учитывая факт того, что полисахаридная фракция являлась белком, С-реактивный компонент сыворотки был назван С-реактивным белком (СРБ) [154]. В 50-х годах прошлого столетия СРБ был определен более, чем при 70 патологий, включая острые бактериальные, вирусные и другие инфекции, а также при неинфекционных заболеваниях, таких как инфаркт миокарда, ревматические расстройства и злокачественных новообразования [139]. Все эти патологии объединяло наличие воспаления и/или повреждение ткани.

Главным лигандом СРБ является фосфохолин, являющийся липополисахаридом, бактериальных клеточных стенок, также как и большинства биологических мембран [156]. После взаимодействия СРБ распознается системой комплемента, активирует и способствует фагоцитозу лиганда нейтрофильных гранулоцитов, макрофагов и других клеток. В дальнейшем СРБ активирует моноциты и макрофаги, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов [98,156]. СРБ является частью острофазного ответа, физиологической и метаболической реакцией острого повреждения ткани различной этиологии (травма, хирургического вмешательства, инфекции, острого воспаления и т.д.), которая ведет к нейтрализации воспалительного агента и способствует восстановлению поврежденной ткани. В результате травмы или проникновения микроорганизмов острая воспалительная реакция начинается с активации клеток

в месте повреждения, которые способствуют активации в дальнейшем воспалительных клеток, включая фибробласты, лейкоциты и эндотелиальные клетки. В результате активации происходит выброс провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1, TNF- $\alpha$  и ИЛ-6. Эти цитокины способствуют выработке белков острой фазы в печени. Продукция СРБ гепатоцитами в основном обусловлена ИЛ-6, в дальнейшем повышается при взаимодействии ИЛ-1.

Прокальцитонин (ПКТ) является белком острой фазы, вырабатывается как гепатоцитами, так и макрофагами и изучается с середины 90-х годов прошлого столетия. ПКТ обладает преимуществом более быстрого подъема в результате контакта с бактериальным эндотоксином, достигая максимальной концентрации через 6-8 часов [137]. Концентрации ПКТ в сыворотке не зависят от гестационного возраста. Тем не менее, у здоровых новорожденных концентрации ПКТ в сыворотке широко варьируют, оставаясь низкими сразу после рождения и повышаясь, достигая максимума через 24 часа, возвращаясь к норме через 48 часов. Повышение концентрации ПКТ в сыворотке заметно происходит при наличии системной бактериальной инфекции и некротизирующего энтероколита при раннем и позднем началах неонатальной инфекции [163]. Нарастание концентрации ПКТ происходит более быстро, чем СРБ, что является преимуществом при диагностике раннего неонатального сепсиса. Так как значения ПКТ выше в сравнении с TNF- $\alpha$  и ИЛ-6, данный маркер обладает преимуществом при определении тяжести инфекции, ответа на проводимую терапию и исходах [163]. При таких состояниях, как: травма, вирусная инфекция, меконимальная аспирация, гипоксемия, - отмечается повышение концентрации СРБ, тогда как значения ПКТ имеют нормальные или минимально повышенные концентрации [148]. Чувствительность и специфичность ПКТ выше, чем у СРБ и ИЛ-6, и варьирует между 83-100% и 70-100% соответственно у доношенных новорожденных [87]. Тем не менее, на повышение ПКТ влияет проведение у новорожденных ИВЛ, а также наличия у матерей хориоамнионита в отсутствие инфекции у новорожденных. У здоровых новорожденных было выявлено увеличение концентрации ПКТ при колонизации родовых путей стрептококком

группы В, а также длительным безводным периодом более 18 часов. Учитывая выше сказанное, ПКТ нуждается в дальнейшем изучении на больших группах новорожденных с целью повышения диагностической ценности.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что ССВО у новорождённых с экстремально низкой массой тела объединяет многие патогенетические механизмы, приводящие к активации процессов воспаления и изменению иммунного ответа [126]. Исключительно важным представляется дальнейшее изучение патофизиологических механизмов ССВО у данного контингента пациентов для совершенствования методов диагностики и подбора патогенетически обоснованной терапии инфекционных и других неонатальных осложнений.

### **1.5. Исходы перинатальных инфекций.**

Известно, что до 90% родов до 28 недель гестации обусловлено внутриутробной инфекцией и воспалением [106]. Несмотря на последние достижения в выживании новорожденных, позволяющие снизить постнатальное поражение легких вследствие механической вентиляции [101,134] частота бронхолегочной дисплазии (БЛД) остается высокой среди глубоконедоношенных новорожденных. БЛД ассоциируется с длительностью госпитализации, высокими медицинскими затратами и другими заболеваниями новорожденных, включая неврологические осложнения, заболеваниями легких в дальнейшем [155]. В связи с совершенствованием техники вентиляции, а также выживанием глубоконедоношенных детей, БЛД рассматривается как группа заболеваний с различной патофизиологией. Выделяют классическую («старую») и «новую» БЛД, развивающуюся у детей с очень низкой массой тела при рождении, гестационным возрастом менее 32 недель при рождении [44, 91]. В основе классической БЛД лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением, объемом, приводящее к воспалению дыхательных путей и развитию облитерирующего бронхиолита, фиброзу и эмфиземе. [45]. «Новая» БЛД является паренхиматозным легочным заболеванием, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения, вследствие

недоношенности, волюмо- и баротравмы, гипероксии или гипоксии, воздействия цитокинов, неадекватного питания, применения кортикостероидов [91]. БЛД начинается в неонатальном периоде и в дальнейшем характеризуется рецидивированием бронхообструктивного синдрома и развитием осложнений в виде хронической дыхательной недостаточности, ателектаза, легочной гипертензии, легочного сердца, системной артериальной гипертензии, гипотрофии, анемии [44,46].

Среди респираторных инфекций в хронической стадии БЛД выделяют легочные инфекции в виде бронхитов, бронхиолитов, пневмоний, носящих рецидивирующий характер обычно до 5-6-летнего возраста, являясь причиной обострений заболевания, повторных госпитализаций. Причинами рецидивирования инфекций нижних дыхательных путей у детей с БЛД являются снижение показателей клеточного иммунитета и фагоцитоза, дисиммуноглобулинемия, нарушение защитной функции легких вследствие повреждения легочной ткани [62,91].

Одним из осложнений внутриутробного инфицирования является детский церебральный паралич (ДЦП). Это сложное заболевание центральной нервной системы, возникающее вследствие ее поражения во внутриутробном, интранатальном и раннем постнатальном периодах, а также вследствие аномалии головного мозга. Действие повреждающих факторов на незрелый мозг определяет разнообразие сочетаний двигательных и сенсорных расстройств, а также служит основой нарушений когнитивных функций, что необходимо учитывать при обосновании восстановительного лечения и социальной реабилитации больных [38]. Симптоматика повреждения нервной системы у новорожденных и детей первых месяцев жизни своеобразна, характеризуется рядом общих симптомов при различной локализации патологического процесса, протекающего на фоне морфологической и функциональной незрелости мозга ребенка [7,79,157]. Распространенность ДЦП равна 2,01– 2,06 на 1000 детей, причем эта цифра приблизительно одинакова для большинства стран. Патологическое течение внутриутробного периода является одной из главных его причин, пренатальные

факторы играют главную роль в патогенезе ДЦП. Соотношение мужского и женского пола составляет 1,9 : 1 [26]. Ранняя диагностика ДЦП основана на знании врачом последовательности формирования этапов нервно-психического развития ребенка до 1 года. Одним из ранних признаков ДЦП является нарушение своевременной редукции безусловных рефлексов, нарушение мышечного тонуса, задержка двигательного и психоречевого развития. У больных ДЦП тонические рефлексы могут сохраняться пожизненно, что тормозит формирование установочных рефлексов, произвольной двигательной активности, реакций равновесия и приводит к развитию патологического позного стереотипа. Сохраняющийся после 4 месяцев гипертонус мышц, асимметричная поза представляет угрозу спастической формы ДЦП, диффузная гипотония при перинатальных поражениях ЦНС – угроза атонически-астатической формы ДЦП [8]. Диагностика ДЦП основывается на клинических проявлениях. Среди анамнестических данных следует учитывать течение беременности, родов, оценку состояния ребенка после родов. Чаще всего диагноз определяется к исходу первых 6–12 месяцев жизни ребенка, когда по сравнению со здоровыми сверстниками патология двигательной системы становится очевидной. Для подтверждения патологии ЦНС используют методы нейровизуализации: магнитно-резонансную и компьютерную томографию, ультразвуковую диагностику.

В исследовании А.С. Петрухина показано, что для диагностики ДЦП в раннем периоде и прогнозе значительную роль имеет нейросонография (НСГ). Данные НСГ о характере и степени церебральных повреждений позволяют выделить уже в неонатальном периоде группу высокого риска по формированию отдельных форм ДЦП. Критериями такого прогноза являются характер структурных изменений головного мозга, выявленный с помощью методов нейровизуализации и в большинстве случаев определяющий форму и тяжесть ДЦП [47].

Дифференцировать детский церебральный паралич следует с наследственными заболеваниями, хромосомными синдромами, опухолями



нервной системы, нейроинфекцией. При дифференциальной диагностике необходимо учитывать данные генеалогического анамнеза, сведения о течении беременности, возраст больных, клиническую симптоматику (характер двигательных расстройств и изменений мышечного тонуса), эффективность терапии, особенности течения. Большинство форм наследственно-дегенеративных заболеваний отличается отягощенным семейным анамнезом (наличие в семье родственников, страдающих аналогичным заболеванием), полисистемным поражением нервной системы и внутренних органов, прогрессирующим течением. Дети с хромосомной патологией на фоне задержки в психомоторном развитии имеют специфический фенотип и множественные пороки развития внутренних органов. Опухоли головного мозга, как правило, сочетаются с общемозговой и очаговой симптоматикой, течение их прогрессирующее [57].

## Глава 2.

### Материалы и методы исследования.

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (директор – академик Сухих Г.Т.) в период с 2011 по 2017 год на базе профильных отделений отдела неонатологии и педиатрии. I этап в период с 2011 по 2014 год: проведен проспективный анализ 160 новорожденных, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) отдела неонатологии и педиатрии. II этап в период с 2014 по 2017 проведен проспективный анализ 79 новорожденных, находившихся под наблюдением в катамнезе в научно-консультативном педиатрическом отделении Центра.

Комплексное обследование новорожденных детей проводилось на базе отделения реанимации и интенсивной терапии (заведующий отделением – к.м.н. Ионов О.В.) отдела неонатологии и педиатрии (заведующий отделом д.м.н. Зубков В.В.). После выписки из стационара наблюдение детей до 1 года в установленные сроки проводилось в научно-консультативном педиатрическом отделении (заведующая отделением д.м.н. Пекарева Н.А.).

#### 2.1. Общая характеристика обследованных новорожденных.

В исследование было включено 160 новорожденных детей с гестационным возрастом от 24 до 32 недель, нуждавшихся в проведении лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

**Критериями включения** в данное исследование были новорожденные дети с ЭНМТ, ОНМТ при рождении и сроком гестации до 32 недель включительно.

**Критериями исключения** явились масса тела при рождении более 1500 граммов и гестационный возраст более 32 недель; пороки развития, несовместимые с жизнью; развитие гемолитической болезни новорожденных, врожденная инфекция вирусной этиологии.

Всем новорожденным детям после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии и в дальнейшем проводилось лабораторно-инструментальное обследование. (Таблица 1).

Таблица 1 – Лабораторно-инструментальное обследование новорожденных (n=160)

№	Исследование	Количество исследований
1.	Сбор анамнеза	160
2.	Клинический анализ крови	317
3.	Общий анализ мочи	160
4.	Биохимический анализ крови	149
5.	Гемостазиограмма	146
6.	Определение концентрации С-РБ	307
7.	Определение концентрации ПКТ	235
8.	Рентгенография органов грудной клетки	190
9.	Бактериологический посев крови	147
10.	Бактериологический посев аспирата желудочного содержимого	48
11.	Бактериологический посев мазка из зева	253
12.	Бактериологический посев кала	269
15.	Нейросонография	185
16.	УЗИ органов брюшной полости	160
17.	Эхокардиография	250
18.	МРТ	32
ВСЕГО:		3008

Диагноз врожденной инфекции устанавливался по совокупности клинико-лабораторных и инструментальных изменений в возрасте 48-72 часов.

При постановке диагноза **врожденный сепсис** учитывалось наличие следующих критериев:

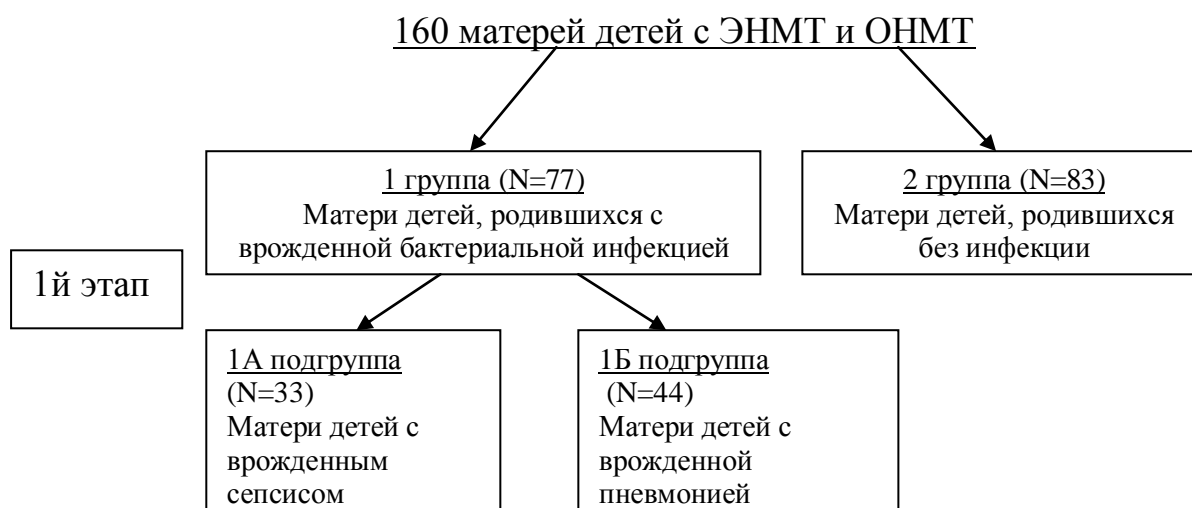
- полиорганная недостаточность (ПОН), в том числе тяжелая ПОН (MODS) (вовлечение  $\geq 3$  систем органов);
- рентгенологические признаки воспаления в легких (наличие очаговых и инфильтративных теней);
- положительные результаты бактериологического посева крови;
- повышение маркеров системного воспалительного ответа (СРБ и/или ПКТ);
- воспалительные изменения в клиническом анализе крови [56,142] в виде

- лейкоцитоза в первые и третьи сутки жизни (более 30 и 20 тыс. соответственно),
- лейкопении (менее 5 тыс.),
- нейтрофилёза (более 20 тыс. в 1 сутки жизни и 7 тыс. на третьи сутки жизни),
- нейтропении (менее 5 тыс. в первые сутки жизни и менее 2 тыс. на третьи сутки жизни),
- повышения нейтрофильного индекса ( $\geq 0,2$ ).

Диагноз **врожденная пневмония** устанавливался на основании выявления очаговых или инфильтративных теней по данным рентгенографии органов грудной клетки [4,24], а также повышения маркеров воспаления (СРБ и/или ПКТ) и воспалительных изменений в клиническом анализе крови.

Диагноз **респираторный дистресс-синдром (РДС)** устанавливался на основании наличия дыхательной недостаточности, рентгенологической картины легких [24] и отсутствия клинико-лабораторных данных течения инфекционного процесса (врожденного сепсиса и врожденной пневмонии).

На основании результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования было выделено две группы новорожденных: основная и группа сравнения, дети основной группы были разделены на две подгруппы.



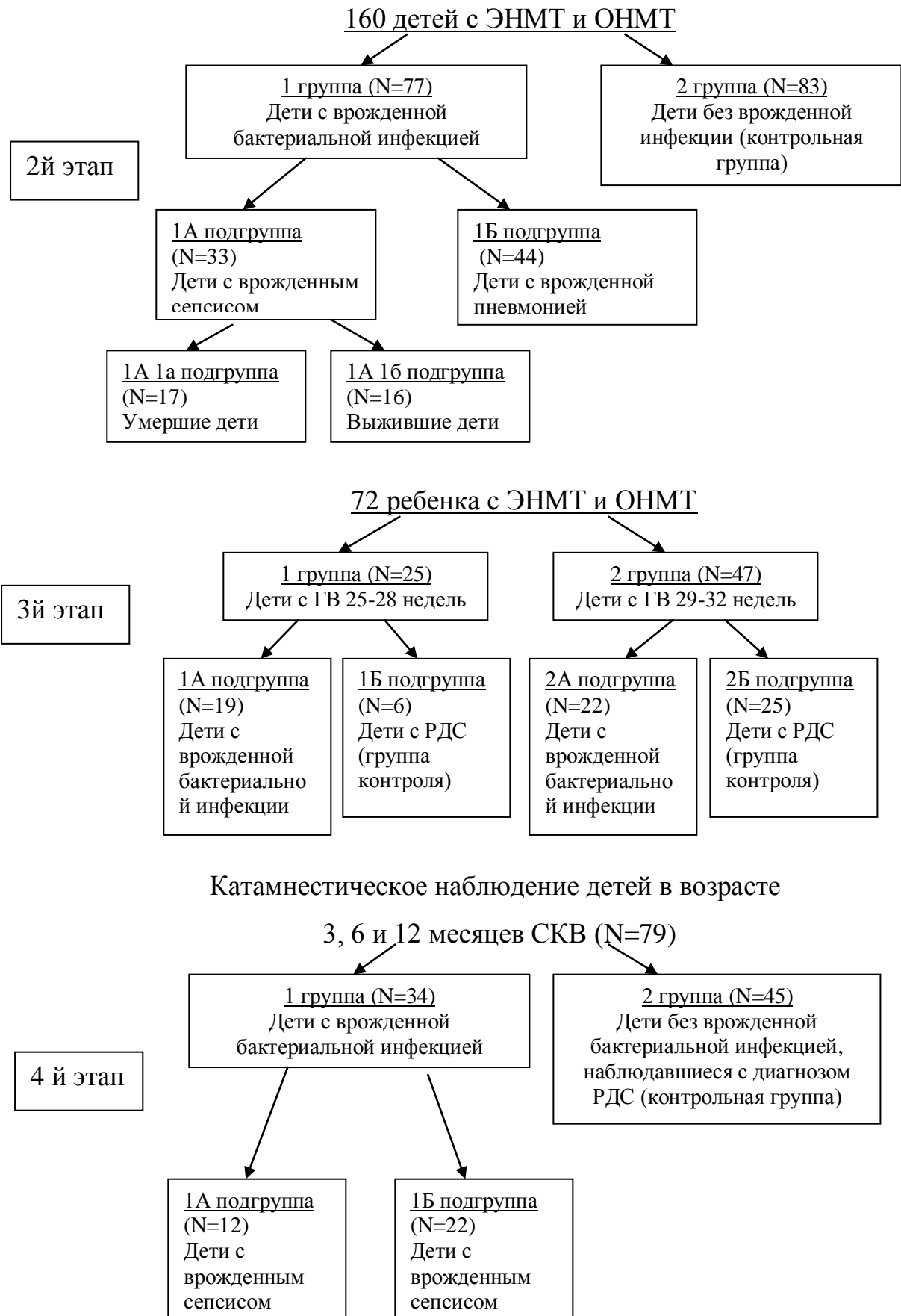


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На 1 этапе исследования для решения 1 задачи было обследовано 160 матерей новорожденных, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. Выделено 2 группы:

1 группа (N=77) – матери детей, родившихся с врожденной бактериальной инфекцией. Данная группа была поделена на 2 подгруппы:

1А подгруппа (N=33) – матери детей с врожденным сепсисом;

1Б подгруппа (N=44) – матери детей с врожденной пневмонией.

2 группа (N=83) – группа контроля – матери детей, родившихся без инфекции, наблюдавшихся с диагнозом РДС.

На 2 этапе исследования для решения 2, 3 и 5 задач было выделено 2 группы новорожденных:

1 группа (N=77) – дети с врожденной бактериальной инфекцией. Дети данной группы были поделены на 2 подгруппы:

1А подгруппа (N=33) – дети с врожденным сепсисом. Для решения 2 задачи в данной подгруппе было выделено 2 подгруппы:

1А1а подгруппа (N=17) – умершие дети

1А1б подгруппа (N=16) – выжившие дети

1Б подгруппа (N=44) – дети с врожденным сепсисом.

2 группа (N=83) – дети без врожденной инфекции, наблюдавшиеся с диагнозом РДС (контрольная группа).

На 3 этапе исследования для решения 4 задачи было обследовано 72 новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, выделено 2 группы:

1 группа (N=25) – новорожденные дети с ГВ 25-28 недель. Среди детей данной группы было выделено 2 подгруппы:

1А подгруппа (N=19) – дети с врожденной бактериальной инфекцией;

1Б подгруппа (N=6) – дети, наблюдавшиеся с диагнозом РДС (контрольная группа);

2 группа (N=47) – новорожденные дети с ГВ 29-32 недели. Среди детей данной группы было выделено 2 подгруппы:

1А подгруппа (N=22) – дети с врожденной бактериальной инфекцией;

1Б подгруппа (N=25) – дети, наблюдавшиеся с диагнозом РДС (контрольная группа).

На 4 этапе для решения 6 задачи под наблюдением в возрасте 3, 6, 12 месяцев СКВ находилось 79 детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. Было выделено 2 группы детей:

1 группа (N=34) – дети с врожденной бактериальной инфекцией. Дети данной группы были поделены на 2 подгруппы:

1А подгруппа (N=12) – дети с врожденным сепсисом;

1Б подгруппа (N=22) – дети с врожденной пневмонией;

2 группа (N=45) – дети без врожденной бактериальной инфекции, наблюдавшиеся с диагнозом РДС (контрольная группа).

Возраст матерей детей 1 группы составил от 19 до 49 лет, в среднем,  $32,3 \pm 6,1$  года; во второй группе – от 20 до 49 лет, в среднем  $31,1 \pm 5,7$  год. Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен в 81,9% (131) случаях (Таблица 2).

Таблица 2 – Акушерско-гинекологическая патология матерей (n=160)

Анамнестические данные	Частота встречаемости, %
Нерзвивающаяся беременность	17,5
Внематочная беременность	7,5
Медицинские аборты	26,9
Самопроизвольные выкидыши	24,4
Аntenатальная гибель плода	5
Хронические воспалительные заболевания половых органов (сальпингоофорит, эндометрит, бартолинит)	18,1
Эндометриоз	5,6
Дисфункция яичников	1,9
Бесплодие	31,3
Пороки развития матки	5
Миома матки	12,5
Эрозия шейки матки	20,6
Полипы цервикального канала или эндометрия	4,4
Рак шейки матки	2,5

Наличие в родовых путях рожениц таких возбудителей, как уреоплазма, микоплазма, кандиды обнаруживалось у 33,8%. Соматический анамнез был отягощен у 128 (80%) матерей в виде наличия такой экстрагенитальной патологии, как хронические воспалительные заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, хроническая болезнь почек), хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов (ринит, гайморит, фарингит, тонзиллит) и органов дыхания (трахеит, бронхит); бронхиальная астма, атопический дерматит, псориаз; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, панкреатит); хроническая артериальная гипертензия, вегето-сосудистая дистония, сахарный диабет 1 типа, пролапс митрального клапана и др.

Все новорожденные, включенные в исследование, родились в тяжелом состоянии и нуждались в проведении интенсивной терапии и респираторной поддержке в условиях ОРИТ. У всех детей с рождения отмечалась дыхательная недостаточность, потребовавшая проведения респираторной терапии с 1 суток жизни (ИВЛ, в том числе ВЧОВЛ - 50 детей (31, 3%); неинвазивная ИВЛ (Biphasic) – 88 детей (55%), респираторная поддержка NCPAP – 22 ребенка (13,7%); потребность в дополнительной дотации кислорода отмечалась у 72 детей (45%); артериальная гипотензия в 1 сутки жизни была зарегистрирована у 68 новорожденных (42,5%), из них 59 детям (36,8%) потребовалось назначение кардиотонической терапии; нарушения системы гемостаза в виде кровотечений различного генеза отмечалось у 25 детей (15,6%), гипогликемия выявлена у 21 ребенка (13,1%), гипергликемия - у 60 детей (37,5%), из них 17 новорожденных (10,6%) потребовали проведения инсулинотерапии (актрапид), метаболические нарушения в виде гиперлактатемии ( $>2,6$  ммоль/л) отмечалось у 56 детей (35%).

Всем детям проводился микробиологический мониторинг, брались микробиологические посевы крови, отделяемого зева и ануса, содержимого желудка в первые сутки жизни при поступлении в ОРИТ. По результатам посева крови в двух случаях был обнаружен высев *E.coli* и в одном случае *Corinebacterium amycolatum*, в остальных случаях были получены отрицательные



посевы. По данным бактериологических посевов отделяемого зева в одном случае был обнаружен высев *Candida glabrata*, в одном случае *Corinebacterium amycolatum* и в одном случае *Staphylococcus haemolyticus*, в остальных случаях роста флоры выявлено не было. При бактериологическом посеве кала в одном случае обнаруживался высев *Candida glabrata*, в двух случаях - *Staphylococcus haemolyticus*, в одном случае *Staphylococcus hominis*, в одном случае *Staphylococcus epidermidis* метициллин-резистентный, в двух случаях *Streptococcus spp.*, в одном случае *Enterobacter cloacae*, в одном случае *Enterococcus faecium*, в одном случае *Corinebacterium amycolatum*, в остальных случаях роста флоры обнаружено не было. При бактериологическом исследовании содержимого желудка в одном случае был обнаружен высев *Staphylococcus caritis*, в одном случае – *Staphylococcus hominis*, в остальных случаях роста флоры выявлено не было.

Смертность среди детей, включенных в исследование, составила 15%. Из 136 выживших пациентов после улучшения и стабилизации состояния 108 (79,4%) детей были переведены из ОРИТн на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПНиНД) (заведующая отделением - д.м.н.Рюмина И.И.); 25 детей (18,4 %) были переведены в другие стационары г.Москвы на второй этап выхаживания; у 3 детей (2,2%) отмечались осложнения, потребовавшие хирургического лечения и перевода в отделение хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОХРИТН) (заведующая отделением - к.м.н.Подуровская Ю.Л.).

Из 160 новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ 79 детей наблюдались в дальнейшем в Научно-консультативном педиатрическом отделении (заведующая отделением – д.м.н. Пекарева Н.А.). Осмотр детей специалистами проводился в возрасте 3, 6 и 12 месяцев СКВ.

## **2.2. Методы исследования.**

### **2.2.1. Клинические методы исследования.**

Клиническая оценка тяжести состояния новорожденных проводилась по результатам методов физикального осмотра в родильном зале, при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (через 20-30 минут после рождения), а затем каждые 3-4 часа до полной стабилизации состояния. В первые 5 минут жизни все дети оценивались по шкале Апгар. Бальная оценка общей тяжести состояния и степени выраженности полиорганной недостаточности в первые трое суток проводилась ежедневно с использованием шкалы Neomod [118], оценка дыхательной недостаточности проводилась по шкале Сильверман.

Таблица 3 – Шкала NEOMOD

Центральная нервная система	0-отсутствие ВЖК или ВЖК 1ст. 1-ВЖК II-III 2-кроизлияние в паренхиму мозга, гидроцефалия, ПВЛ, атрофия
Гемокоагуляционный баланс (подсчет тромбоцитов)	0-более $100 \times 10^9$ 1-30- $100 \times 10^9$ Менее $30 \times 10^9$
Система дыхания	0-спонтанное дыхание без респираторной поддержки 1-потребность в СДППД, фракция кислорода во вдыхаемом воздухе выше 0,21 (SatO <sub>2</sub> 88-95%) 2-ИВЛ через интубационную трубку
Желудочно-кишечный тракт	0-энтеральное или комбинация энтрального и парентерального питания 1-полное парентеральное питание 2-признаки ЯНЭК, перфорация кишечника
Сердечно-сосудистая система	0-среднее АД в пределах нормы 1-необходима лекарственная терапия для поддержания адекватного среднего АД 2-адекватное среднее АД не обеспечивается лекарственной терапией
Мочевыделительная система	0-диурез выше 1 мл/кг/ч 1-диурез 0,2-1 мл/кг/ч 2-диурез менее 0,2 мл/кг/ч или перитонеальный диализ
Кислотно-основной баланс	0-дефицит оснований не более 7 ммоль/л 1-дефицит оснований 7-15 ммоль/л 2-дефицит оснований более 15 ммоль/л

Максимально возможное количество баллов при оценке по данной шкале 14. Оценить состояние новорожденных по шкале NEOMOD возможно с первых по 28 сутки жизни. Данная шкала позволяет ежедневно оценивать тяжесть синдромов и риск летальных исходов. Следует отметить факт, что при оценке по шкале NEOMOD 6 баллов смертность пациентов достигает 30% (0-29%), тогда как при 7 баллах возрастает свыше 55% (57-100%) [118].

Измерение артериального давления (АД) проводилось каждые 3 часа, при нестабильности АД чаще, по показаниям. Определение капиллярной глюкозы проводилось каждые 6 часов, при гипогликемии или гипергликемии чаще, по показаниям.

После выписки осмотр в декретированные сроки: 3,6,12 месяцев скорригированного возраста (СКВ), включавший оценку физического и нервно-психического развития, проводился на базе научно-консультативного педиатрического отделения (зав.д.м.н. Пекарева Н.А.).

Для выявления факторов риска, имеющих значение для реализации врожденной инфекции у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ проводился анализ анамнеза матерей, полученных по данным медицинской документации. Нами учитывалось наличие соматической и акушерско-гинекологической патологии у женщин, исходы предыдущих беременностей и течение настоящей. Особое внимание уделялось наличию хронических очагов инфекции и их обострение во время настоящей беременности.

### **2.2.2. Лабораторно-инструментальные методы исследования.**

Всем новорожденным детям проводилось исследование клинического анализа крови (на 1 сутки жизни и повторно на 3 сутки жизни), биохимического анализа крови и гемостазиограммы (на 3 сутки жизни) в лабораториях Центра. Исследование кислотно-основного состояния (КОС) и определение концентрации лактата в артериализированной капиллярной крови (каждые 6-8 часов) проводилось непосредственно в отделении реанимации и интенсивной терапии с использованием анализаторов ABL 800 и MEDICA Easy Stat.

#### **Биохимические исследования.**

Биохимическое исследование крови, включающее определение концентрации общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, билирубина по фракциям, ферментов печени (щелочной фосфатазы, АСТ, АЛТ), а также С-реактивного белка проводили на 3 сутки жизни. Определение концентрации СРБ в сыворотке крови проводилось турбодиметрическим методом с использованием тест-систем BioSystems S.A., Spain на аппарате BioSystems BA400. СРБ считался

повышенным при уровне более 5 мг/л. Для измерения концентрации ПКТ в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом использовались тест-системы PCT BRAHMS, выполнение методики проводилось на аппарате Elecsys 2010. В нашем исследовании ПКТ определялся в возрасте 48-72 ч жизни и считался повышенным при концентрации более 2 нг/мл, так как именно это значение является диагностически значимым при системной инфекции [132].

Исследования выполнялись в Научно-диагностической лаборатории Центра (руководитель к.м.н. Иванец Т.Ю.).

### **Исследование гемостаза.**

Оценка гемостатического статуса проводилась в возрасте 3 суток жизни (при наличии активного кровотечения различного происхождения в более ранние сроки) и включала определение концентрации фибриногена, величины активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ), протромбинового (тромбопластинового) времени и его производных (протромбинового индекса-ПТИ, международного нормализованного отношения - МНО), активности антитромбина III (АТ-III), протеина С. Маркеры активации свертывания крови (тромбинемии) определяли иммунотурбодиметрическим методом: содержание мономеров фибрина (FM), ортофенантролиновым методом содержание растворимых фибрин мономерных комплексов (РКМФ). Взятие образцов крови проводилось из интактных периферических вен. Для гемостазиологического исследования использовалась венозная кровь в объеме 1,0 мл. Концентрацию фибриногена определяли с помощью коагулянтного метода по Клаусу.

### **Микробиологическая идентификация бактерий.**

Для определения микробной флоры (микробной колонизации) матерям и всем новорожденным проводили бактериологическое обследование. Материал (кровь, содержимое зева, кал, отделяемое цервикального канала) исследовали на наличие следующих групп микроорганизмов – аэробов, факультативных анаэробов, дрожжеподобных грибов. У всех выделенных культур дискодиффузионным методом определяли чувствительность к антибиотикам. Для выделения и культивирования облигатных анаэробов проводили мерный посев на

плотную среду для анаэробов (среда Шедлера), родовую принадлежность определяли с учетом морфологии, тинкториальных свойств, отсутствия роста на среде Шедлера и тиогликолевом бульоне в аэробных условиях, теста на спорообразование.

Исследование крови на стерильность проводилось с помощью авторизированной системы гемокультивирования Bact/Alert. Во флакон с коммерческой питательной средой, содержащей активированный уголь, у постели больного, с соблюдением правил асептики и антисептики, помещался 1-2 мл крови. Забор крови проводился при поступлении ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии до назначения антибактериальной терапии. Культивирование крови производилось в геманализаторе Bact/Alert при 37°C в течение 10 суток. При наличии роста во флаконе производили высев на плотные питательные среды с последующей идентификацией выделенных культур с помощью биоанализатора Vitec-2. Исследования проводились в лаборатории микробиологии Центра (руководитель к.м.н.Любасовская Л.А.).

#### **Исследование микрофлоры влагалища методом ПЦР в реальном режиме времени методом «Фемофлор».**

Взятие биологического материала (отделяемое задней стенки влагалища) производилось в пробирки с физиологическим раствором. Путем центрифугирования при 13000 об/мин в течение 10 минут осуществлялось осаждение клеток и бактериальных агентов. Полученные клетки ресуспендировали в 100 мкл физиологического раствора.

Для выделения ДНК использовали наборы «Проба ГС» («ДНК-Технология», Россия). В основе метода лежит лизис в растворе гуанидинтиоционата, сорбция ДНК на сорбенте, последующих отмывках сорбента в промывочных растворах и элюции ДНК с сорбента в ТЕ-буфер. Объем образцов после выделения составил 100 мкл.

При количественной оценке биоценоза влагалища («Фемофлор», ДНК-Технология, Россия) учитывалась общая бактериальная масса, масса *Lactobacillus spp.* и 14 основных групп микроорганизмов, представляющих условно-

патогенную флору, включая факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), облигатно-анаэробные (*Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp. / *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*), *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. и *Candida* spp. Также было проведено обследование женщин методом ПЦР на наличие абсолютных патогенов: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* и герпесвирусов (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ).

Аmplификацию осуществляли в режиме «реального времени» в объеме 35 мкл по следующей программе: 1 цикл – 80°C 30 сек, 94°C 1 мин 30 сек; 5 циклов – 94°C 30 сек, 64°C 15 сек; 45 циклов – 94°C 10 сек, 10°C – хранение 94°C на приборе «ДТ-964» («ДНК-Технология», Россия). Измерение уровня флуоресценции проводили на каждом цикле при температуре 64°C по каналам FAM, HEX и ROX. Обработка результатов осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения к приборам.

#### **Ультразвуковые методы исследования.**

Ультразвуковое исследование головного мозга (нейросонография), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, ЭХО-кардиография проводились в 1 сутки жизни, далее по показаниям с использованием прибора Vivid-q.

#### **Рентгенологические исследования.**

Рентгенография органов грудной клетки проводилась на передвижном палатном рентгеновском съемочном аппарате SIEMENS MOBILETT XR Digital всем новорожденным в 1 сутки жизни, далее по показаниям. Обследуемый находился в положении лежа на спине симметрично, голова укладывалась по центру. Исследование проводили с отсеивающей решеткой с кассетой 13×18 см, аппарат устанавливался над кювезом, на расстоянии 60 см от ребенка. При анализе полученных рентгенограмм оценивали изменения легочной паренхимы,

особое значение имели следующие из них: очаговые тени, инфильтративные изменения.

### **Магнитно-резонансная томография головного мозга.**

Магнитно-резонансная томография проводилась на аппарате Magnetom verio (Siemens, Germany) новорожденным по показаниям: судорожный синдром, несоответствие клинической картины и степени структурных повреждений, определяемых при НСГ; отставание в психомоторном развитии.

### **Молекулярно-генетические методы исследования.**

При исследовании профиля мРНК генов иммунного ответа методом ОТ-ПЦР (количественная полимеразная цепная реакция и метод обратной транскрипции) определяли представленность транскриптов генов цитокинов (IL12A, TNFA), транскрипционных факторов (TBX21, GATA3, RORC2), трансмембранного гликопротеина (CD68) в клетках буккального соскоба и клетках цельной крови новорожденных. Во избежание деградации РНК взятие материала производилось в пробирки со специальной транспортной средой (лизирующий раствор набора «Проба НК», «ДНК-технология», Россия). Осаждение РНК проводили изопропанолом в присутствии соосадителя, с последующими промываниями промывочным раствором. Объем образцов после выделения составил 100 мкл. Для реакции обратной транскрипции использовали объем 40 мкл (в реакцию брали 33 мкл образца). В качестве праймеров для обратной транскрипции использовали специфические олигонуклеотиды. Реакцию проводили при температуре 40°C в течение 30 минут, с последующей инактивацией обратной транскриптазы при 95°C в течение 5 минут. Для увеличения объема образцов после обратной транскрипции кДНК разводили в 5 раз в ТЕ-буфере. Амплификацию осуществляли согласно инструкции производителя. Реакцию ставили в двух повторах для каждой точки. Нормировка проводилась по трем референсным генам TBP, B2M, GUSB, HPRT.

Аналитическая чувствительность тест-систем составляла от 3 до 10 копий кДНК изучаемого гена на амплификационную пробирку, или от 180 до 600 копий на 1 мл образца. Для всех тест-систем область линейного диапазона составляла от

15 до 36 цикла значений индикаторного цикла (Ср), что соответствовало концентрациям от 10-50 до 10<sup>8</sup> копий на амплификационную пробирку.

В работе использовались коммерческие реактивы («ДНК-технология», Россия). Производитель гарантировал отсутствие амплификации на матрице геномной ДНК исследуемых и референсных генов. Это позволило не использовать дополнительный этап обработки нуклеиновых кислот ДНК-азой. Исследования проводились в лаборатории молекулярно-генетических методов (руководитель к.м.н. Донников А.Е.).

### **Морфологические методы исследования.**

С использованием морфологических методов исследовали 101 послед (плацента, оболочки, пуповина), полученные при родах у женщин. Макроскопическим методом исследовалось состояние плаценты, плодных оболочек и пуповины, определялись видимые в ней изменения. Морфометрическим методом проводилось определение массы и размеров плаценты, видимых макроскопических изменений с использованием планиметрии. В гистологических препаратах производился подсчет ворсин с различной степенью васкуляризации. Исследования проводились в патолого-анатомическом отделении (руководитель д.м.н. Щеголев А.И.).

### **Консультации специалистов.**

С целью оценки степени влияния врожденных инфекций на показатели физического и нервно-психического развития детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении 79 пациентов проходили комплексный осмотр в возрасте 3, 6 и 12 месяцев скорректированного возраста. Дети были консультированы следующими специалистами: педиатр, окулист, невролог, детский хирург. Оценка нервно-психического развития проводилась с использованием шкалы Гриффитс. При оценке физического развития использовалась центильная шкала, предложенная ВОЗ [95]. По показаниям проводился осмотр кардиологом, детским хирургом, эндокринологом. Из методов обследования были выполнены клинический анализ крови, общий анализ мочи, УЗ-методы исследования (нейросонография, по показаниям УЗИ органов брюшной полости, эхокардиография). Консультации



осуществлялись сотрудниками научно-консультативного отделения отдела неонатологии и педиатрии (заведующая отделением – д.м.н. Пекарева Н.А.).

### **2.3. Статистическая обработка результатов.**

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США). Поскольку в большинстве случаев распределение данных было отлично от нормального, использовались методы непараметрической статистики. Количественные признаки описывались медианами и квартилями (Me [LQ; UQ]). Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием непараметрического теста Манна-Уитни (U-test). Для сравнения частот значений признаков в группах применялся двухсторонний точный критерий Фишера (ТКФ). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $P < 0,05$ .

Оценка чувствительности и специфичности проводилась с использованием следующих формул [51]:

$$Se, \% = a / (a+c)$$

$$Sp, \% = d / (b+d), \text{ где}$$

a - истинно положительные,

b - ложно положительные,

c - ложно отрицательные,

d - истинно отрицательные.

При построении бинарной логистической регрессионной модели, использовался метод обратной селекции. Качество приближения регрессионных моделей при каждом последующем шаге оценивалось при помощи функции подобия – отрицательного удвоенного значения логарифма этой функции (-2LL). Оценка качества полученных моделей проводилась с помощью ROC-анализа.

Все дети в данном исследовании подбирались методом случайной выборки с учетом задач проводимого исследования.

### Глава 3.

#### Результаты исследований.

#### 3.1. Перинатальные факторы риска развития врожденной бактериальной инфекции у детей с ЭНМТ и ОНМТ.

С целью оценки влияния состояния здоровья матери на состояние глубоконедоношенных детей при рождении было выделено 2 группы матерей согласно состоянию детей при рождении:

1 группа - дети с врожденной инфекцией,

1А подгруппа - дети с врожденным сепсисом (N=33),

1Б подгруппа – дети с врожденной пневмонией (N=44),

2 группа - дети без инфекции (N=83).

Возраст обследуемых матерей составил в 1А подгруппе 33 [28;37] лет, в 1Б подгруппе – 31 [29;35] лет, во 2 группе – 31 [27;35] лет. Группы матерей были сопоставимы по возрасту, достоверных отличий выявлено не было ( $p>0,05$ , U-test). В 1А подгруппе высшее образование было у 78,8% матерей, в 1Б подгруппе – 75%, во 2 группе – 75,9%.

При анализе соматического здоровья матерей было выявлено, что хроническая артериальная гипертензия статистически значимо чаще отмечается в группах новорожденных с врожденным сепсисом и врожденной пневмонией по сравнению с контрольной группой (таблица 4). В 1А подгруппе в 21,2% и в 1Б подгруппе в 22,7% случаев хроническая артериальная гипертензия осложнялась преэклампсией.

Анализ гинекологического здоровья матерей глубоконедоношенных детей показал, что хронические воспалительные заболевания половых органов статистически значимо чаще встречаются в группе детей с врожденным сепсисом и врожденной пневмонией по сравнению с контрольной группой. Таким образом, данное патологическое состояние гинекологического анамнеза матери стоит рассматривать как фактор риска развития врожденного сепсиса и врожденной пневмонии у новорожденных (таблица 4).

Таблица 4 – Соматическое и гинекологическое здоровье матерей детей, родившихся с инфекцией и без инфекции

Заболевание матери	1А подгруппа N=33	1Б подгруппа N=44	2 группа N=83	p 1А-1Б, ТКФ*	p 1А-2, ТКФ	p 1Б-2, ТКФ
Воспалительные заболевания почек (хр.гломерулонефрит, хр.пиелонефрит,)	5 (15,2%)	7 (15,9%)	11 (13,3%)	>0,05	>0,05	>0,05
Хронический цистит	3 (9,1%)	3 (6,8%)	9 (10,8%)	>0,05	>0,05	>0,05
Хронические воспалительные заболевания половых органов**	8 (24,2%)	10 (22,7%)	5 (6%)	>0,05	<b><u>0,009</u></b>	<b><u>0,008</u></b>
Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов	6 (18,2%)	9 (20,5%)	19 (22,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
Заболевания ЖКТ	4 (12,1%)	6 (13,6%)	14 (16,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
Хроническая артериальная гипертензия	10 (30,3%)	16 (36,4%)	6 (7,2%)	>0,05	<b><u>0,002</u></b>	<b><u>&lt;0,001</u></b>
Ожирение	0	4 (9,1%)	3 (3,6%)	>0,05	>0,05	>0,05

\*ТКФ-точный критерий Фишера

\*\*хронический сальпингоофорит, хронический бартолинит, хронический эндометрит

Таблица 5 – Состав микробиоценоза цервикального канала матерей основанный на данных бактериологического посева отделяемого

Микрофлора отделяемого цервикального канала матерей	1А подгруппа N=33	1Б подгруппа N=44	2 группа N=83	p 1А-1Б, ТКФ	p 1А-2, ТКФ	p 1Б-2, ТКФ
Лактобактерии	10/20 (50%)	17/23 (73,9%)	35/53 (66%)	>0,05	>0,05	>0,05
Candida spp.	4/20 (20%)	2/23 (8,7%)	8/5 (15,1%)	>0,05	>0,05	>0,05
Enterococcus faecalis	9/20 (45%)	6/23 (26,1%)	18/53 (34%)	>0,05	>0,05	>0,05
Enterococcus faecium	0/20	1/23 (4,3 %)	1/53 (1,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
Staphylococcus aureus	0/20	1/23 (4,3%)	0/53	>0,05	>0,05	>0,05
Staphylococcus epidermidis	0/20	1/23 (4,3%)	5/53 (9,4%)	>0,05	>0,05	>0,05
E.coli	9/20 (45%)	7/23 (30,4%)	7/53 (13,2%)	>0,05	<b><u>0,006</u></b>	>0,05
Klebsiella pneumonia	2/20 (10%)	1/23 (4,3%)	2/53 (3,8%)	>0,05	>0,05	>0,05

Анализ состава микробиоценоза цервикального канала матери показал, что в группе матерей детей с врожденным сепсисом статистически значимо чаще отмечается высеивание *E.coli*. (Таблица 5). Статистически значимых отличий в группе матерей детей с врожденной пневмонией по сравнению с контрольной группой выявлено не было.

Также матерям проводилось исследование ПЦР-методом состава отделяемого цервикального канала «Фемофлор», результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Анализ отделяемого цервикального канала ПЦР-методом «Фемофлор»

Микрофлора отделяемого цервикального канала матерей	1А подгруппа N=33	1Б подгруппа N=44	2 группа N=83	p 1А-1Б, ТКФ	p 1А-2, ТКФ	p 1Б-2, ТКФ
Лактобактерии	16/19 (84,2%)	15/23 (65,2%)	38/47 (80,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
Ureaplasma spp.	6/19 (31,6%)	9/23 (39,1%)	14/47 (29,8%)	>0,05	>0,05	>0,05
Mycoplasma hominis	1/19 (5,3%)	0/23	0/47	>0,05	>0,05	>0,05
Streptococcus spp.	3/19 (15,8%)	4/24 (16,7%)	4/47 (8,5%)	>0,05	>0,05	>0,05
Eubacterium spp.	7/19 (36,8%)	12/23 (52,2%)	23/47 (48,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
Gardnerella vaginalis	9/19 (47,4%)	8/23 (34,8%)	14/47 (29,8%)	>0,05	>0,05	>0,05
Staphylococcus spp.	2/19 (10,5%)	5/23 (21,7%)	8/47 (17%)	>0,05	>0,05	>0,05
Энтеробактерии	5/19 (26,3%)	2/23 (8,7%)	7/47 (14,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
Candida spp.	6/19 (31,5%)	5/23 (21,7%)	12/47 (25,5%)	>0,05	>0,05	>0,05

Анализ результатов отделяемого цервикального канала ПЦР-методом «Фемофлор» не выявил достоверных отличий между сравниваемыми группами.

С целью выявления изменений последа, в том числе воспалительных, был проведен патоморфологический анализ, результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Патоморфологические изменения последа

Изменения последа	1А подгруппа N=33	1Б подгруппа N=44	2 группа N=83	p 1А-1Б, ТКФ	p 1А-2, ТКФ	p 1Б-2, ТКФ
Малая плацента для ГВ	1/23 (4,4%)	4/28 (14,3%)	4/50 (8%)	>0,05	>0,05	>0,05
Плацента в стадии компенсации	5/23 (21,7%)	10/28 (35,7%)	19/50 (38%)	>0,05	>0,05	>0,05
Плацента в состоянии декомпенсации	1/23 (4,4%)	0/28	0/50	>0,05	>0,05	>0,05
Хроническая преплацентарная гипоксия	2/23 (8,7%)	3/28 (10,7%)	9/50 (18%)	>0,05	>0,05	>0,05
Маточно-плацентарная гипоксия	4/23 (17,4%)	2/28 (7,1%)	2/50 (4%)	>0,05	>0,05	>0,05
Хроническая постплацентарная гипоксия	1/23 (4,4%)	0/28	0/50	>0,05	>0,05	>0,05
Хориоамнионит	6/23 (26%)	2/28 (7,1%)	3/50 (6%)	>0,05	<b>0,024</b>	>0,05
Фунизит	3/23 (13%)	1/28 (3,6%)	3/50 (6%)	>0,05	>0,05	>0,05
Децудеит	5/23 (21,7%)	5/28 (17,8%)	2/50 (4%)	>0,05	<b>0,025</b>	<b>0,04</b>
Виллозит	1/23 (4,4%)	1/28 (3,6%)	5/50 (10%)	>0,05	>0,05	>0,05
Плацентарная недостаточность	7/23 (30,4%)	9/28 (32,1%)	18/50 (36%)	>0,05	>0,05	>0,05

Патоморфологическое исследование последов выявило, что воспалительные изменения в виде хориоамнионита статистически значимо чаще выявляются в 1А подгруппе матерей по сравнению с контрольной группой ( $p=0,024$ ). Кроме того, в 1А и 1Б подгруппах матерей статистически значимо чаще встречается децудеит, чем в группе сравнения ( $p=0,025$ ,  $p=0,04$  соответственно). Суммарно наиболее значимые воспалительные изменения плаценты (хориоамнионит и децудеит) выявлены у большинства матерей, у детей которых отмечалось развитие сепсиса и пневмонии (72,6%), что статистически значимо отличалось от матерей детей, не имевших воспалительных заболеваний (10%) ( $p<0,04$ ).

Таким образом, при оценке степени риска рождения ребенка с воспалительными заболеваниями следует учитывать анамнез матери, а именно, наличие воспалительных изменений половых органов, хронической артериальной гипертензии, а также на наличие воспалительных изменений в последе в виде хориоамнионита и децудеита.

### **3.2. Особенности клинических и лабораторных проявлений врожденных пневмонии и сепсиса у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ.**

С целью исследования особенностей клинико-лабораторных проявлений врожденных бактериальных инфекций было выделено две группы детей:

1 группа - дети с врожденной бактериальной инфекцией (N=77): врожденный сепсис – 42,9% (подгруппа 1А), врожденная пневмония – 57,1% (подгруппа 1Б);

2 группа – дети без врожденной инфекции, наблюдавшиеся с диагнозом РДС (группа сравнения), (N=83).

Характеристика детей, вошедших в исследование, представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика детей с врожденной бактериальной инфекцией (1 группа) и группой сравнения (2 группа)

	1 группа (N=77) Me [LQ;UQ]	2 группа (N=83) Me [LQ;UQ]	p, U-тест
Гестационный возраст, нед.	29 [28;30]	30 [29;31]	p>0,05
Масса тела при рождении, г	1143 [942,5;1302,5]	1185 [950;1330]	p>0,05
Длина тела при рождении, см	37 [34,5;38]	37 [35;39]	p>0,05
Оценка по шкале Апгар, 1 мин., баллы	5 [4;6]	6 [5;7]	p=0,019
Оценка по шкале Апгар, 5 мин., баллы	7 [6;7]	7 [7;7]	p=0,026

Сравнительный анализ показал, что дети с врожденной бактериальной инфекцией (1 группа) рождались в более тяжелом состоянии по сравнению с новорожденными 2 группы, не имевшими признаков врожденной бактериальной

инфекции, что подтверждает статистически значимо более низкая оценка по шкале Апгар в первой группе детей, как на первой минуте ( $p=0,019$ ), так и на пятой минуте ( $p=0,026$ ) жизни. При оценке состояния по шкале Neomod выявлено статистически значимо более тяжелое состояние на протяжении первых трех суток жизни у детей 1 группы по сравнению с новорожденными 2 группы ( $p \leq 0,0005$ ). (Рисунок 2).

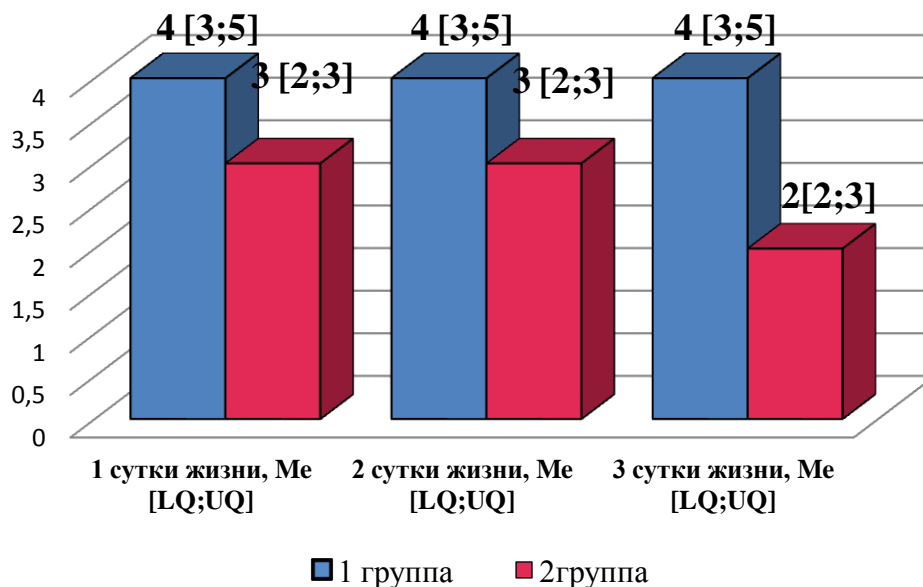


Рисунок 2 – Оценка по шкале Neomod у детей 1 и 2 групп в течение первых 3 суток жизни

Среди детей 1 группы была статистически значимо более выражена степень тяжести дыхательной недостаточности. Оценка по шкале Сильверман при поступлении детей в ОРИТН, составила 4 балла [3;4] в 1 группе и 3 балла [2;4] во 2 группе ( $p=0,02$ ). Потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в первые сутки жизни в 1 группе (44,2% новорожденных) была статистически значимо более высокой, чем у детей 2 группы (19,3%) ( $p < 0,001$ ). К третьим суткам жизни потребность в проведении ИВЛ сохранялась у 46,8% детей 1 группы и только у 8,4% детей 2 группы ( $p < 0,001$ ). Кроме того, общая длительность респираторной терапии (383 [145;704] часов в 1 группе, 190 [101;346] часов во 2 группе) и концентрация кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ) в течение первых

трех суток жизни (0,23-0,26 [0,21;0,35] в 1 группе; 0,21 [0,21;0,25] во 2 группе) были статистически значимо выше в 1 группе по сравнению со 2 группой ( $p<0,001$ ,  $p\leq 0,025$ , соответственно). (Таблица 9).

Таблица 9 –Характеристика респираторного статуса у детей 1 и 2 групп

Оценка респираторного статуса	1 группа (N=77) Me [LQ;UQ]	2 группа (N=83) Me [LQ;UQ]	p, U-test
Оценка по шкале Сильверман	4 [3;4]	3 [2;4]	<b><u>p=0,02</u></b>
			<b><u>p, ТКФ</u></b>
Потребность в проведении респираторной терапии <u>1 сутки жизни:</u>			
• ВЧОВЛ	14 (18,2%)	2 (2,4%)	<b><u>p&lt;0,001</u></b>
• Традиционная ИВЛ	20 (26%)	14 (16,9%)	p>0,05
• Неинвазивная ИВЛ (Biphasic)	34 (44,1%)	53 (63,8%)	<b><u>p=0,001</u></b>
• НСРАР	9 (11,7%)	13 (15,7%)	p>0,05
<u>2 сутки жизни:</u>			
• ВЧОВЛ	20 (26%)	1 (1,2%)	<b><u>p&lt;0,001</u></b>
• Традиционная ИВЛ	10 (13%)	6 (7,2%)	p>0,05
• Неинвазивная ИВЛ (Biphasic)	26 (33,8%)	36 (43,4%)	p>0,05
• НСРАР	17 (22,1%)	37 (44,6%)	<b><u>p=0,002</u></b>
<u>3 сутки жизни:</u>			
• ВЧОВЛ	25 (32,5%)	1 (1,2%)	<b><u>p&lt;0,001</u></b>
• Традиционная ИВЛ	11 (14,3%)	6 (7,2%)	p>0,05
• Неинвазивная ИВЛ (Biphasic)	18 (23,4%)	21 (25,3%)	p>0,05
• НСРАР	19 (24,7%)	48 (57,8%)	<b><u>p&lt;0,001</u></b>
Потребность в дополнительной дотации кислорода, <u>1 сутки жизни</u>	40 (52%)	28 (33,7%)	<b><u>p=0,015</u></b>
<u>2 сутки жизни</u>	43 (55,8%)	14 (16,9%)	<b><u>p&lt;0,001</u></b>
<u>3 сутки жизни</u>	46 (59,7%)	12 (14,5%)	<b><u>p&lt;0,001</u></b>

Среди детей 1 группы были статистически значимо более выражены гемодинамические нарушения в виде артериальной гипотензии на протяжении первых трех суток жизни по сравнению с детьми 2 группы (АДср.32-36 [27;41] мм.рт.ст в первой группе и 32-40 [29;42] мм.рт.ст во второй группе,  $p<0,001$ ); что статистически значимо более часто требовало применения кардиотонических



препаратов в комплексной терапии (50,6% - 1 группа, и 26,5% - 2 группа,  $p < 0,001$ ). (Таблица 10).

Таблица 10 – Оценка гемодинамических показателей и потребности в кардиотонической терапии у детей 1 и 2 групп

<b>Изменения гемодинамических показателей и потребность в кардиотонической терапии</b>	<b>1 группа (N=77) Me [LQ;UQ]</b>	<b>2 группа (N=83) Me [LQ;UQ]</b>	<b>p, U-test</b>
<b>АД среднее, мм рт.ст</b>			
1 сутки жизни	32 [27;35]	32 [29;36]	$p > 0,05$
2 сутки жизни	35 [31;38]	37 [34;39]	<b><math>p = 0,024</math></b>
3 сутки жизни	36 [31;41]	40 [37;42]	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
			<b>p, ТКФ</b>
<b>Артериальная гипотензия,</b>			
1 сутки жизни	38 (49,4%)	25 (30,1%)	<b><math>p = 0,01</math></b>
2 сутки жизни	35 (45,5%)	19 (22,9%)	<b><math>p = 0,002</math></b>
3 сутки жизни	35 (45,5%)	17 (20,5%)	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
<b>Потребность в проведении кардиотонической терапии,</b>			
1 сутки жизни	36 (46,8%)	22 (26,5%)	<b><math>p = 0,006</math></b>
2 сутки жизни	34 (44,2%)	21 (25,3%)	<b><math>p = 0,01</math></b>
3 сутки жизни	39 (50,6%)	19 (22,9%)	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>

Проявления геморрагического синдрома в виде кровотечений различного происхождения (легочное кровотечение, желудочное кровотечение, повышенная кровоточивость из мест инъекций, ВЖК и т.д.) у детей 1 группы статистически значимо чаще отмечалось на 2 и 3 сутки жизни ( $p = 0,018$  и  $p = 0,002$  соответственно). (Таблица 11).

Таблица 11 – Частота развития геморрагических нарушений в первые 3 суток жизни

<b>Частота геморрагического синдрома (кровотечения различного происхождения)</b>	<b>1 группа (N=77)</b>	<b>2 группа (N=83)</b>	<b>p, ТКФ</b>
1 сутки жизни	8 (10,4%)	10 (12%)	$p > 0,05$
<b>2 сутки жизни</b>	19 (24,7%)	9 (10,8%)	<b><math>p = 0,018</math></b>
<b>3 сутки жизни</b>	27 (35,1%)	12 (14,5%)	<b><math>p = 0,002</math></b>

Нарушения гомеостаза глюкозы проявлялись более высокими показателями гликемии с 1 суток жизни среди детей 1 группы (6,2 [5,3;7,8] ммоль/л по

сравнению с детьми 2 группы 5,5 [4,8;6,3] ммоль/л,  $p=0,005$ ). Потребность в применении инсулинотерапии (актрапид) в 1 сутки жизни в 1 группе отмечалась у 17,3% детей, во 2 группе – у 4,7% ( $p=0,038$ ). Максимальные показатели глюкозы отмечались на 2 сутки жизни в 1 группе 12,3 [9,9;16,1] ммоль/л, во 2 группе – 10,0 [9,1;10,2] ммоль/л ( $p=0,017$ ). При этом отмечалось статистически значимое нарастание потребности в применении инсулинотерапии (актрапид) в 1 группе до 30,7%, во 2 группе, наоборот, имелась тенденция к снижению потребности данного вида терапии и составляла 2,35%, ( $p<0,0001$ ). Нарастание гипергликемии в 1 группе детей, требующей коррекции инсулинотерапией может свидетельствовать о нарастании инфекционного процесса, в то время как небольшой процент детей с проявлениями гипергликемии во 2 группе и отсутствие тенденции к нарастанию показателей глюкозы в первые трое суток, вероятно, обусловлен незрелостью поджелудочной железы. (Таблица 12).

Таблица 12 – Частота развития метаболических нарушений

Частота метаболических нарушений	1 группа (N=77)	2 группа (N=83)	p, ТКФ
Гипогликемия, 1 сутки жизни	11 (14,3%)	10 (12,1%)	$p>0,05$
2 сутки жизни	4 (5,2%)	3 (3,6%)	$p>0,05$
3 сутки жизни	5 (6,5%)	1 (1,2%)	$p>0,05$
<b>Гипергликемия, 1 сутки жизни</b>	33 (42,9%)	20 (24,1%)	<b><math>p=0,009</math></b>
<b>2 сутки жизни</b>	41 (53,2%)	10 (12,1%)	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
<b>3 сутки жизни</b>	30 (39%)	16 (19,3%)	<b><math>p=0,005</math></b>
<b>Гиперлактатемия &gt;2,6 ммоль/л, 1 сутки жизни</b>	35 (45,5%)	21 (25,3%)	<b><math>p=0,006</math></b>
2 сутки жизни	18 (23,4%)	13 (15,7%)	$p>0,05$
3 сутки жизни	9 (11,7%)	11 (13,3%)	$p>0,05$

Таблица 13 – Концентрация лактата в крови новорожденных в первые 3 дня жизни

Концентрация лактата крови, ммоль/л	1 группа (N=77) Me [LQ;UQ]	2 группа (N=83) Me [LQ;UQ]	p, U-test
<b>1 сутки жизни</b>	2,95 [2,3;3,9]	2,3 [1,85;3,25]	<b><math>p=0,01</math></b>
2 сутки жизни	2,2 [1,5;3,5]	1,7 [1,4;2,4]	$p>0,05$
3 сутки жизни	1,6 [1,1;2,2]	1,8 [1,3;2,2]	$p>0,05$

При исследовании кислотно-основного состояния (КОС) отмечалось статистически значимо более низкое значение уровня рН на протяжении первых трех суток жизни в 1 группе по сравнению со 2 группой, в первые сутки жизни был более выражен дефицит оснований (BE), а также более низкие значения рСО<sub>2</sub> на вторые и третьи сутки жизни. Показатели лактатемии в 1 сутки жизни в 1 группе детей были статистически значимо более высокими по сравнению с детьми 2 группы (p=0,01). (Таблица 13).

Таблица 14 – Изменения кислотно-основного состояния в течение первых трех суток жизни

Показатели КОС	1 группа N=77 Me [LQ;UQ]	2 группа N=83 Me [LQ;UQ]	p,U-test
<b>КОС, рН 1 сутки жизни</b>	7,31 [7,26;7,35]	7,34 [7,31;7,38]	<b>p&lt;0,001</b>
<b>2 сутки жизни</b>	7,3 [7,24;7,36]	7,36 [7,3;7,39]	<b>p&lt;0,001</b>
<b>3 сутки жизни</b>	7,32 [7,25;7,35]	7,34 [7,3;7,38]	<b>p=0,011</b>
<b>КОС, BE, ммоль/л, 1 сутки жизни</b>	-8,1 [-10,5;-5,5]	-6,3 [-8;-4,6]	<b>p=0,004</b>
2 сутки жизни	-7,7 [-9,7;-5,3]	-6,7 [-8,7;-4,8]	p>0,05
3 сутки жизни	-7,15 [-9,9;-4,3]	-7,3 [-9,2;-5,1]	p>0,05
<b>КОС, рСО<sub>2</sub> mmHg, 1 сутки жизни</b>	35,6 [31,7;41,1]	34,3 [30;39,4]	p>0,05
<b>2 сутки жизни</b>	35,2 [32;40,4]	32,9 [29,8;37]	<b>p=0,023</b>
<b>3 сутки жизни</b>	36,5 [31,6;42,2]	32,7 [29,6;38]	<b>p=0,004</b>

При исследовании почечной функции отмечалось статистически значимое повышение концентраций креатинина (1 группа: 75, [57,6;111,2] мкмоль/л, 2 группа: 66,2 [51;88,1] мкмоль/л, p=0,022) в сыворотке крови в 1 группе по сравнению со 2 группой на третьи сутки жизни, что может являться признаком почечной недостаточности.

В 1 группе статистически значимо более часто отмечались реактивные изменения печени по данным УЗИ органов брюшной полости в первые сутки жизни (24% в 1 группе и 9,4% во 2 группе, p=0,011), а также проявления нарушения синтетической функции печени в виде статистически значимо более низкой концентрации общего белка (в 1 группе - 42,85 [39;46,5] г/л и в 3 группе 45,85

[41,6;51,3] г/л,  $p=0,00045$ ) и концентрации альбумина (27,35 [24,6;28,85] г/л в 1 группе и 29,5 [27,5;31,9] г/л во 2 группе,  $p=0,0002$ ).

Таким образом, у детей с врожденной бактериальной инфекцией (врожденный сепсис и врожденная пневмония) отмечалось статистически значимо более тяжелое состояние при рождении и в течение первых 3-х суток жизни. Выявлена статистически значимо более высокая потребность в проведении ИВЛ, дополнительной дотации кислорода и проведении кардиотонической терапии, а также статистически значимо чаще отмечалась гипергликемия и метаболические нарушения (гиперлактатемия, метаболический ацидоз). (Рисунок 3).

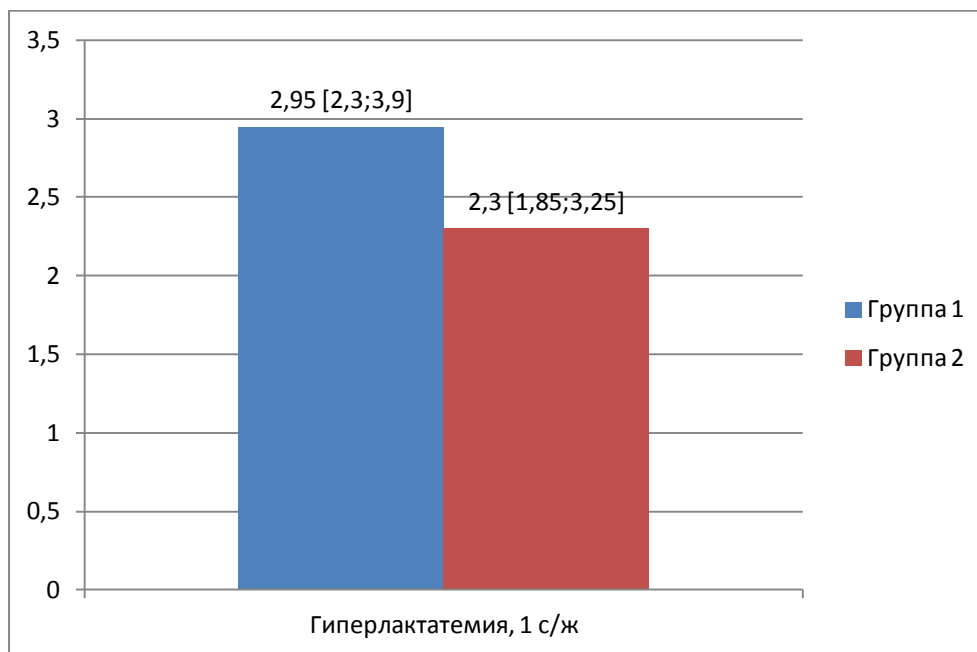


Рисунок 3 – Максимальные значения лактата в сравниваемых группах в 1 сутки жизни

Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови в первые 12 часов жизни выявил статистически значимо более выраженное понижение числа лейкоцитов, а также признаки анемии среди детей 1 группы по сравнению с новорожденными 2 группы. В возрасте 48-72 часа жизни сохранялись статистически значимые различия признаков анемии, более низкие значения числа тромбоцитов

и более высокий нейтрофильный индекс в 1 группе детей по сравнению с новорожденными 2 группы. (Таблица 15).

Таблица 15 – Показатели клинического анализа крови в группах сравнения

	I группа (N=77) Me [LQ;UQ]	II группа (N=83) Me [LQ;UQ]	p, U-тест
<b>Первые 12 часов жизни:</b>			
<b>Лейкоциты, тыс.</b>	7,9 [5,6;10,1]	9,5 [6,4;11,5]	<b><u>p=0,041</u></b>
<b>Эритроциты, млн.</b>	3,8 [3,4;4,5]	4,2 [3,8;4,6]	<b><u>p=0,011</u></b>
<b>Гемоглобин, г/л</b>	154 [143;174]	165 [150;189]	<b><u>p=0,01</u></b>
Гематокрит, %	44 [38,8;49]	46 [41,6;50]	p>0,05
Тромбоциты, тыс.	185 [148;220]	191 [143;244]	p>0,05
Нейтрофилы, абс.	3240 [1455;4982]	3732 [2169;6561]	p>0,05
<b>НИ</b>	0,08 [0,045;0,13]	0,08 [0,053;0,12]	p>0,05
<b>48-72 часа жизни:</b>			
Лейкоциты, тыс.	7,2 [4,2;11,2]	7 [5,5;9,55]	p>0,05
<b>Эритроциты, млн.</b>	3,6 [2,9;4,2]	4,0 [3,5;4,3]	<b><u>p=0,008</u></b>
<b>Гемоглобин, г/л</b>	137 [110;163]	152,5 [136;169]	<b><u>p=0,007</u></b>
<b>Гематокрит, %</b>	39 [31;45,5]	42,4 [37;46,5]	<b><u>p=0,032</u></b>
<b>Тромбоциты, тыс.</b>	164 [111;215]	177,5 [139;229]	<b><u>p=0,038</u></b>
Нейтрофилы, абс.	3230 [1658;5670]	3054 [1782;5025]	p>0,05
<b>НИ</b>	0,094 [0,067;0,143]	0,07 [0,05; 0,1]	<b><u>p=0,017</u></b>

Анализ показателей воспалительных изменений в клиническом анализе крови в первые 12 часов жизни выявил статистически значимые изменения в виде лейкопении, нейтропении, повышения нейтрофильного индекса (НИ), а в возрасте 48-72 часов жизни – лейкопении, нейтрофилеза и повышения НИ. (Таблица 16).

В первые 12 часов жизни у детей 1 группы статистически значимо чаще выявлялись следующие изменения: лейкопения (p=0,019), нейтропения (p=0,03) и повышение нейтрофильного индекса (НИ) (p<0,001). (Рисунок 4).

При этом оценка таких показателей, как лейкоцитоз, тромбоцитопения, нейтрофилез статистически значимых различий не

выявила. В возрасте 48-72 часов жизни статистически значимо отличались такие показатели, как лейкопения ( $p=0,018$ ), нейтрофилез ( $p=0,044$ ), НИ ( $p=0,024$ ). (Рисунок 4).

Таблица 16 – Частота воспалительных изменений в анализе крови у детей исследуемых групп

Показатели	1 группа (N=77)	2 группа (N=83)	p, ТКФ
<b>Первые 12 часов</b>			
Лейкопения <5 тыс.	15 (19,5%)	6 (7,2%)	<b><math>p=0,019</math></b>
Лейкоцитоз>30 тыс.	2 (2,6%)	1 (1,2%)	$p>0,05$
Тромбоцитопения<150 тыс.	23 (29,9%)	25 (30,1%)	$p>0,05$
Нейтрофилез>20 тыс.	2 (2,6%)	1 (1,2%)	$p>0,05$
<b>Нейтронения &lt; 2 тыс.</b>	28 (36,4%)	18 (21,7%)	<b><math>p=0,03</math></b>
<b>НИ&gt;0,2</b>	12 (15,6%)	1 (1,2%)	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
<b>НИ&gt;0,25</b>	10 (9,3%)	0	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
<b>48-72 часа</b>			
Лейкопения <5 тыс.	19 (24,7%)	9 (10,8%)	<b><math>p=0,018</math></b>
Лейкоцитоз>20 тыс.	5 (6,5%)	4 (4,8%)	$p>0,05$
Тромбоцитопения<150 тыс.	32 (41,6%)	25 (30,1%)	$p>0,05$
<b>Нейтрофилез&gt;7 тыс.</b>	12 (15,6%)	5 (6%)	<b><math>p=0,044</math></b>
Нейтронения<2 тыс.	23 (29,9%)	26 (31,3%)	$p>0,05$
<b>НИ&gt;0,2</b>	6 (7,8%)	3 (3,6%)	<b><math>p=0,015</math></b>
<b>НИ&gt;0,25</b>	5 (6,5%)	0	<b><math>p=0,024</math></b>

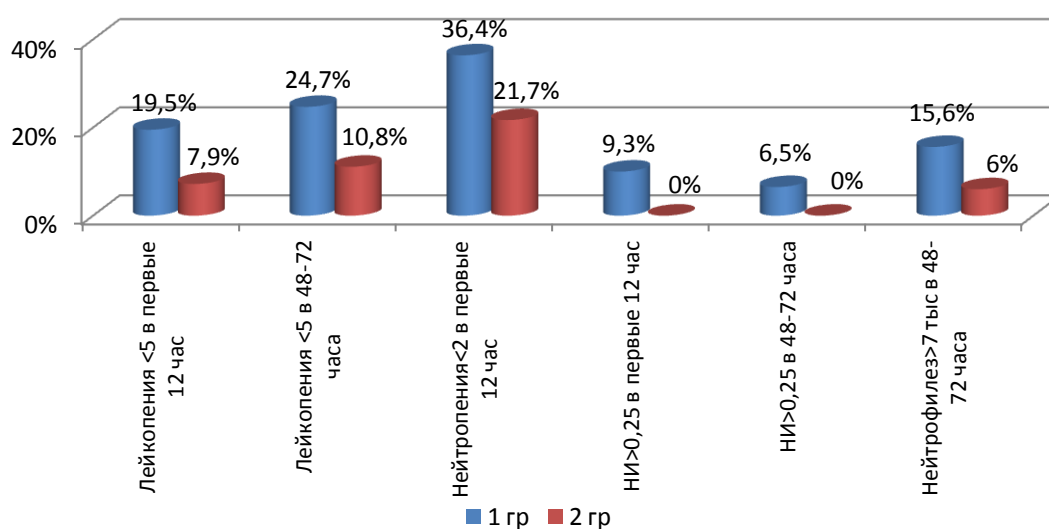


Рисунок 4 – Частота воспалительных изменений в анализе крови у детей 1 и 2 групп

Статистически значимых отличий при оценке следующих воспалительных изменений, а именно: лейкоцитоза, тромбоцитопении,  $NI < 0,2$ , - выявлено не было.

Следует отметить, что у детей 1 группы отмечалось два и более изменений в клиническом анализе крови в отличие от детей 2 группы.

В группе 2 воспалительные изменения в клиническом анализе крови в первые сутки жизни отмечались у 74,5 % детей, при этом у 25,5 % детей данные изменения отсутствовали. На 3 сутки жизни воспалительные изменения во 2 группе детей отмечались у 47% детей, у 53% данные изменения отсутствовали.

Таким образом, при диагностике врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в первые 72 часа жизни характерно наличие следующих воспалительных изменений клинического анализа крови: лейкопения менее 5 тыс., нейтропения менее 2 тыс., повышение нейтрофильного индекса более 0,2 в первые 12 часов жизни, а также наличие лейкопении менее 5 тыс., нейтрофилеза более 7 тыс., повышения  $NI > 0,2$  в возрасте 48-72 часов жизни.

С целью выявления клинико-лабораторных особенностей и тяжести течения врожденного сепсиса и пневмонии дети 1 группы были разделены на 2 подгруппы. (Таблица 17):

1А подгруппа (N=33) – дети с врожденным сепсисом,

1Б подгруппа (N=44) – дети с врожденной пневмонией.

Сравнительная характеристика детей групп сравнения представлена в таблице 17.

При сравнении подгрупп было выявлено, что в подгруппе 1А отмечается достоверно более низкая оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни по сравнению с подгруппой 1Б и 2 группой (рисунок 5).

Таблица 17 – Характеристика детей с врожденным сепсисом и врожденной пневмонией

	1А подгруппа (N=33) Me [LQ;UQ]	1Б подгруппа (N=44) Me [LQ;UQ]	2 группа (N=83) Me [LQ;UQ]	p, U-тест
Гестационный возраст, нед.	28,5 [27;29,5]	29 [28;30]	30 [29;31]	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
Масса тела при рождении, г	942,5 [850;1310]	1164,5 [995;1300]	1185 [950;1330]	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
Длина тела при рождении, см	34 [33;38]	37 [36;38]	37 [35;39]	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}<0,02$ $p_{1B,2}>0,05$
Оценка по шкале Апгар, 1 мин., баллы	4 [3;5]	6 [5;7]	6 [5;7]	$p_{1A,1B}<0,001$ $p_{1A,2}<0,001$ $p_{1B,2}>0,05$
Оценка по шкале Апгар, 5 мин., баллы	6 [5;7]	7 [7;8]	7 [7;8]	$p_{1A,1B}<0,001$ $p_{1A,2}<0,001$ $p_{1B,2}>0,05$

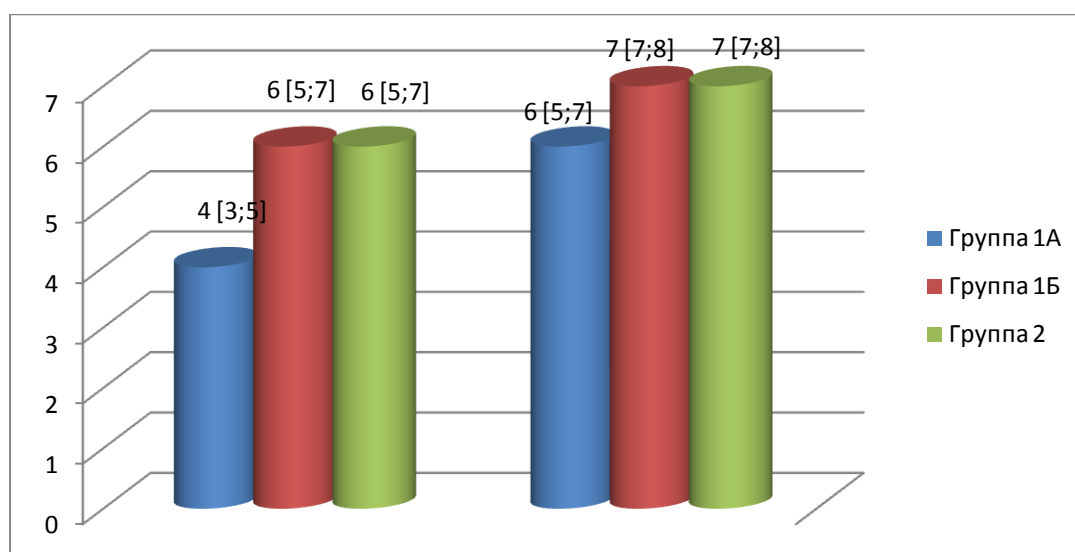


Рисунок 5 – Оценка по шкале Апгар в сравниваемых группах на 1 и 5 минутах жизни

Оценка состояния по шкале Neomod выявила статистически значимо более тяжелое состояние на протяжении первых трех суток жизни у детей 1А подгруппы по сравнению с новорожденными 1Б подгруппы и 2 группы ( $p \leq 0,005$ ). (Рисунок 6).



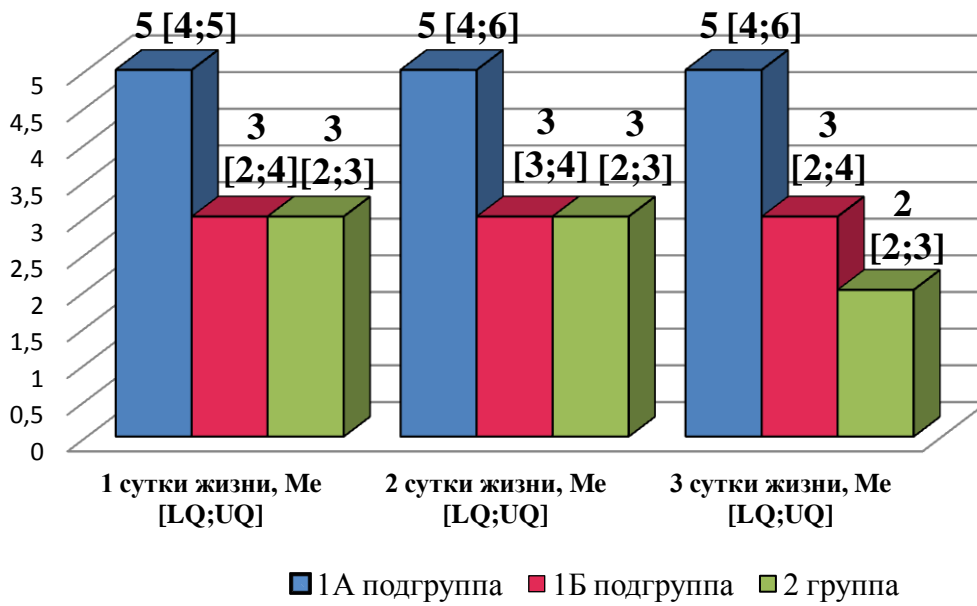


Рисунок 6 – Оценка по шкале Neomod у детей с врожденным сепсисом и пневмонией в течение первых 3 суток жизни

Оценка по шкале Сильверман в 1 сутки жизни в подгруппе 1А была статистически значимо выше, чем в подгруппе 1Б и 2 группе (рисунок 7), также отмечалась статистически значимо более высокая потребность в проведении ИВЛ на протяжении первых трех суток жизни, что свидетельствует о большей степени дыхательной недостаточности. (Таблица 18).

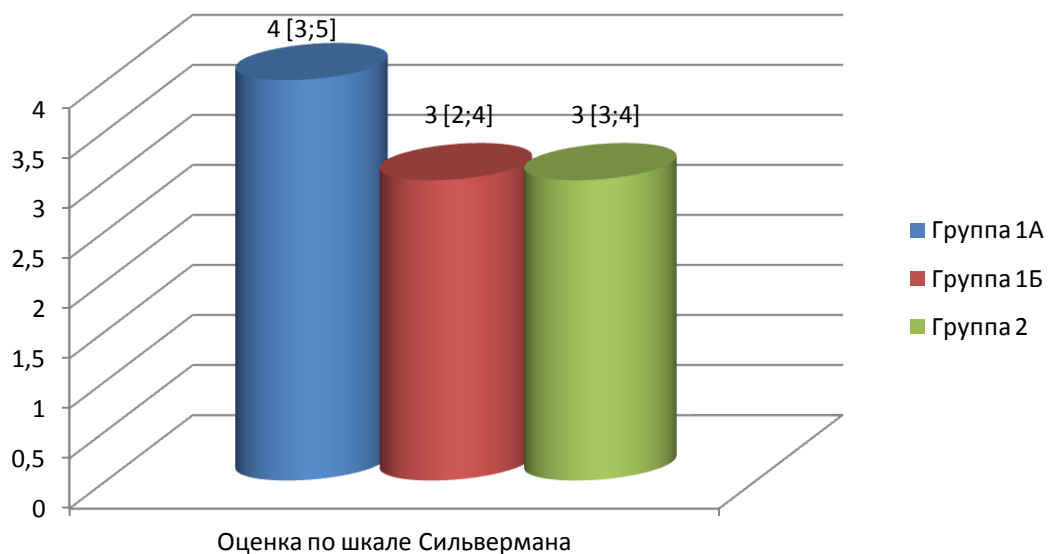


Рисунок 7 – Оценка по шкале Сильверман в сравниваемых группах

Таблица 18 – Потребность в респираторной терапии на протяжении первых трех суток в группах сравнения

	<b>IA</b> подгруппа (N=33) Me [LQ;UQ]	<b>IB</b> подгруппа (N=44) Me [LQ;UQ]	<b>II группа</b> (N=63) Me [LQ;UQ]	<b>p, ТКФ</b>
Потребность в проведении респираторной терапии, <u>1 сутки жизни:</u>				
• <b>ВЧОВЛ</b>	12 (36,4%)	2 (4,5%)	2 (2,4%)	<b><u><math>p_{1A,1B} &lt; 0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></u></b> $p_{1B,2} > 0,05$
• <b>ИВЛ</b>	13 (39,4%)	7 (15,9%)	14 (16,9%)	<b><u><math>p_{1A,1B} = 0,02</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} = 0,011</math></u></b> $p_{1B,2} > 0,05$
• <b>неинвазивная ИВЛ (Biphasic)</b>	8 (24,2%)	26 (59,1%)	53 (63,8%)	<b><u><math>p_{1A,1B} = 0,002</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></u></b> $p_{1B,2} > 0,05$
• <b>НСРАР</b>	0	9 (20,5%)	13 (15,7%)	<b><u><math>p_{1A,1B} = 0,004</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} = 0,01</math></u></b> $p_{1B,2} > 0,05$
<u>2 сутки жизни:</u>				
• <b>ВЧОВЛ</b>	15 (45,5%)	5 (11,4%)	1 (1,2%)	<b><u><math>p_{1A,1B} &lt; 0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1B,2} = 0,019</math></u></b> $p_{1A,1B} > 0,05$
• <b>ИВЛ</b>	7 (21,2%)	3 (6,8%)	6 (7,2%)	<b><u><math>p_{1A,2} = 0,038</math></u></b> $p_{1B,2} > 0,05$
• <b>неинвазивная ИВЛ (Biphasic)</b>	6 (18,2%)	20 (45,5%)	36 (43,4%)	<b><u><math>p_{1A,1B} = 0,011</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} = 0,008</math></u></b> $p_{1B,2} > 0,05$
• <b>НСРАР</b>	3 (9,1%)	14 (31,8%)	37 (44,6%)	<b><u><math>p_{1A,1B} = 0,016</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></u></b> $p_{1B,2} > 0,05$
<u>3 сутки жизни:</u>				
• <b>ВЧОВЛ</b>	18 (54,5%)	7 (15,9%)	1 (1,2%)	<b><u><math>p_{1A,1B} &lt; 0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1B,2} = 0,003</math></u></b> $p_{1A,1B} > 0,05$
• <b>ИВЛ</b>	6 (18,2%)	5 (11,4%)	6 (7,2%)	$p_{1A,2} > 0,05$ $p_{1B,2} > 0,05$
• <b>неинвазивная ИВЛ (Biphasic)</b>	4 (12,1%)	14 (31,8%)	21 (25,3%)	<b><u><math>p_{1A,1B} = 0,038</math></u></b> $p_{1A,2} > 0,05$ $p_{1B,2} > 0,05$
• <b>НСРАР</b>	3 (9,1%)	16 (36,4%)	48 (57,8%)	<b><u><math>p_{1A,1B} = 0,005</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1B,2} = 0,017</math></u></b>

Общая длительность респираторной терапии была статистически значимо выше в подгруппах 1А и 1Б по сравнению со 2 группой, при этом статистически значимых отличий между подгруппами выявлено не было. Также

отмечалась статистически значимо более высокая потребность в дополнительной дотации кислорода в 1А подгруппе по сравнению с 1Б подгруппой и 2 группой. В 1Б подгруппе также отмечалась статистически значимо более высокая потребность в дополнительной дотации кислорода по сравнению со 2 группой на 2 и 3 сутки жизни. (Таблица 19).

Таблица 19 – Оценка респираторного статуса в группах сравнения

	<b>IA</b> подгруппа (N=33) Me [LQ;UQ]	<b>IB</b> подгруппа (N=44) Me [LQ;UQ]	<b>II группа</b> (N=63) Me [LQ;UQ]	<b>p, U-test</b>
<b>Оценка по шкале Сильверман</b>	4 [3;5]	3 [2;4]	3 [3;4]	<b><u><math>p_{1A,1B} &lt; 0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></u></b> $p_{1B,2} > 0,05$
Длительность респираторной терапии, ч	613 [157; 966]	345 [144,5; 631]	190 [101; 346]	$p_{1A,1B} > 0,05$ <b><u><math>p_{1A,2} = 0,003</math></u></b> <b><u><math>p_{1B,2} = 0,005</math></u></b>
<b>Потребность в дополнительной дотации кислорода, <u>1 сутки жизни</u></b>	24 (72,7%)	16 (36,4%)	28 (33,7%)	<b><u><math>p_{1A,1B} = 0,002</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></u></b> $p_{1B,2} > 0,05$
<b><u>2 сутки жизни</u></b>	26 (78,8%)	17 (38,6%)	14 (16,9%)	<b><u><math>p_{1A,1B} &lt; 0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1B,2} = 0,007</math></u></b>
<b><u>3 сутки жизни</u></b>	27 (81,8%)	19 (43,3%)	12 (14,5%)	<b><u><math>p_{1A,1B} &lt; 0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1B,2} &lt; 0,001</math></u></b>

Артериальная гипотензия и потребность в проведении кардиотонической терапии в подгруппе 1А статистически значимо чаще отмечалась в первые трое суток жизни по сравнению с 1Б подгруппой и 2 группой. В подгруппе 1Б статистически значимых отличий артериальной гипотензии и потребности в проведении кардиотонической терапии по сравнению со 2 группой выявлено не было. (Таблица 20).

Таблица 20 – Гемодинамические изменения в первые трое суток жизни в группах сравнения

	<b>IA подгруппа</b> (N=33) Me [LQ;UQ]	<b>IB подгруппа</b> (N=44) Me [LQ;UQ]	<b>II группа</b> (N=83) Me [LQ;UQ]	<b>p, U-test</b>
<b>АД среднее, мм рт.ст.</b> 1 сутки жизни	27 [24;30]	35 [32;37]	32 [29;36]	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>&lt;0,001</u></b> <b><u>p<sub>1A,2</sub>&lt;0,001</u></b> <b><u>p<sub>1B,2</sub>=0,016</u></b>
2 сутки жизни	31 [27;33]	37 [34;40]	37 [34;39]	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>&lt;0,001</u></b> <b><u>p<sub>1A,2</sub>&lt;0,001</u></b> p <sub>1B,2</sub> >0,05
3 сутки жизни	31 [27;36]	39,5 [37;42]	40 [37;42]	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>&lt;0,001</u></b> <b><u>p<sub>1A,2</sub>&lt;0,001</u></b> p <sub>1B,2</sub> >0,05
				<b>p, ТКФ</b>
<b>Артериальная гипотензия, 1 сутки жизни</b>	27 (81,8%)	11 (25%)	25 (30,1%)	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>&lt;0,001</u></b> <b><u>p<sub>1A,2</sub>&lt;0,001</u></b> p <sub>1B,2</sub> >0,05
2 сутки жизни	24 (72,7%)	11 (25%)	19 (22,9%)	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>&lt;0,001</u></b> <b><u>p<sub>1A,2</sub>&lt;0,001</u></b> p <sub>1B,2</sub> >0,05
3 сутки жизни	25 (75,7%)	10 (22,7%)	17 (20,5%)	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>&lt;0,001</u></b> <b><u>p<sub>1A,2</sub>&lt;0,001</u></b> p <sub>1B,2</sub> >0,05
<b>Потребность в проведении кардиотонической терапии, 1 сутки жизни</b>	26 (78,8%)	10 (22,7%)	22 (26,5%)	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>&lt;0,001</u></b> <b><u>p<sub>1A,2</sub>&lt;0,001</u></b> p <sub>1B,2</sub> >0,05
2 сутки жизни	22 (66,7%)	12 (27,3%)	21 (25,3%)	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>&lt;0,001</u></b> <b><u>p<sub>1A,2</sub>&lt;0,001</u></b> p <sub>1B,2</sub> >0,05
3 сутки жизни	27 (81,8%)	12 (27,3%)	19 (22,9%)	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>&lt;0,001</u></b> <b><u>p<sub>1A,2</sub>&lt;0,001</u></b> p <sub>1B,2</sub> >0,05

Нарушения системы гемостаза в виде кровотечений различного происхождения статистически значимо чаще отмечались в 1А подгруппе в первые трое суток жизни по сравнению с 1Б подгруппой и на вторые и третьи сутки жизни по сравнению со 2 группой. В подгруппе 1Б по сравнению со 2 группой статистически значимых нарушений системы гемостаза выявлено не было. В гемостазиограмме отмечено статистически значимо более низкие показатели концентрации фибриногена, ПТИ и статистически значимо более высокие

показатели АЧТВ и МНО в подгруппе 1А по сравнению с подгруппой 1Б подгруппой. Статистически значимых отличий в вышеуказанных показателях между 1Б подгруппой и 2 группой выявлено не было. (Таблица 21).

Таблица 21 – Характеристика геморрагических нарушений

	IA подгруппа (N=33)	IB подгруппа (N=44)	II группа (N=63)	p, ТКФ
<b>Частота геморрагического синдрома (кровотечения различного происхождения), 1 сутки жизни</b>	7 (21,2%)	1 (2,3%)	7(11,1%)	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>=0,01</u></b> p <sub>1A,2</sub> >0,05 p <sub>1B,2</sub> >0,05
<b>2 сутки жизни</b>	14 (42,4%)	5 (11,4%)	9 (10,8%)	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>=0,002</u></b> <b><u>p<sub>1A,2</sub>&lt;0,001</u></b> p <sub>1B,2</sub> >0,05
<b>3 сутки жизни</b>	17 (51,5%)	10 (22,7%)	12 (14,5%)	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>=0,009</u></b> <b><u>p<sub>1A,2</sub>&lt;0,001</u></b> p <sub>1B,2</sub> >0,05
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	<b>p, U-test</b>
<b>Концентрация фибриногена, г/л</b>	2,5 [1,6;3,3]	3,2 [2,4;4,1]	2,7 [2;3,9]	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>=0,02</u></b> p <sub>1A,2</sub> >0,05 p <sub>1B,2</sub> >0,05
<b>АЧТВ, сек.</b>	58 [54;70]	50 [45,4; 58]	53 [48; 60,8]	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>=0,004</u></b> <b><u>p<sub>1A,2</sub>=0,038</u></b> p <sub>1B,2</sub> >0,05
<b>ПТИ</b>	66,3 [53; 91]	85 [69; 96]	80 [65,2; 88]	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>=0,03</u></b> p <sub>1A,2</sub> >0,05 p <sub>1B,2</sub> >0,05
<b>МНО</b>	1,23 [1,1;1,4]	1,1 [1;1,2]	1,1 [1,06;1,2]	<b><u>p<sub>1A,1B</sub>=0,026</u></b> p <sub>1A,2</sub> >0,05 p <sub>1B,2</sub> >0,05

Показатели гиперлактатемии были статистически значимо выше в 1А подгруппе по сравнению с 1Б подгруппой в первые и третьи сутки жизни, по сравнению со 2 группой в 1 и 2 сутки жизни (Таблица 22). Статистически значимые отличия в показателях гиперлактатемии между 1Б подгруппой и 2 группой были выявлены на третьи сутки жизни, в первые двое суток статистически значимых отличий между указанными группами выявлено не было. (Таблица 22).

Таблица 22 – Частота развития метаболических нарушений

	IA подгруппа (N=33)	IB подгруппа (N=44)	II группа (N=83)	p, ТКФ
Гипогликемия, 1 сутки жизни	6 (18,1%)	5 (11,4%)	10 (12,1%)	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
2 сутки жизни	3 (9,1%)	1 (2,3%)	3 (4,8%)	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
3 сутки жизни	3 (9,1%)	2 (4,5%)	1 (1,2%)	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
<b>Гипергликемия, 1 сутки жизни</b>	23 (69,7%)	10 (22,7%)	20 (24,1%)	<b><math>p_{1A,1B}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>2 сутки жизни</b>	25 (75,8%)	16 (36,4%)	10 (12,1%)	<b><math>p_{1A,1B}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{1B,2}=0,002</math></b>
<b>3 сутки жизни</b>	19 (57,6%)	11 (25%)	16 (19,3%)	<b><math>p_{1A,1B}=0,004</math></b> <b><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>Гиперлактатемия&gt;2,6 ммоль/л, 1 сутки жизни</b>	20 (60,6%)	15 (34,1%)	21 (25,3%)	<b><math>p_{1A,1B}=0,019</math></b> <b><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>2 сутки жизни</b>	11 (33,3%)	7 (15,9%)	13 (15,7%)	$p_{1A,1B}>0,05$ <b><math>p_{1A,2}=0,033</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>3 сутки жизни</b>	8 (24,2%)	1 (2,3%)	11 (13,3%)	<b><math>p_{1A,1B}=0,004</math></b> $p_{1A,2}>0,05$ <b><math>p_{1B,2}=0,038</math></b>

Таблица 23 – Концентрация лактата в крови новорожденных в первые 3 суток жизни

Концентрация лактата крови, ммоль/л	IA подгруппа (N=33) Me [LQ;UQ]	IB подгруппа (N=44) Me [LQ;UQ]	II группа (N=83) Me [LQ;UQ]	p, U-test
<b>1 сутки жизни</b>	3,1 [2,3;4,6]	2,8 [1,9;3,9]	2,3 [1,85;3,3]	$p_{1A,1B}>0,05$ <b><math>p_{1A,2}=0,009</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>2 сутки жизни</b>	2,25 [1,7;4]	1,7 [1,4;2,8]	1,7 [1,4;2,4]	<b><math>p_{1A,1B}=0,033</math></b> <b><math>p_{1A,2}=0,008</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>3 сутки жизни</b>	1,75 [1,2;3,7]	1,5 [1,1;1,9]	1,8 [1,3;2,2]	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$

Более низкие значения pH артериализированной крови статистически значимы были в 1 А подгруппе, чем в 1Б подгруппе и во 2 группе. Статистически

значимых отличий между 1Б подгруппой и 2 группой выявлено не было. Дефицит оснований (BE) был статистически значимо ниже в 1А подгруппе по сравнению с 1Б и 2 группой в 1 и 2 сутки жизни, на 3 сутки жизни статистически значимые отличия были выявлены между 1А и 1Б подгруппами, между 1А подгруппой и 2 группой статистически значимых отличий выявлено не было. Статистически значимые отличия значений  $p\text{CO}_2$  отмечались в 1А подгруппе по сравнению с 1Б подгруппой и 2 группой на 2 и 3 сутки жизни. Статистически значимых отличий между подгруппами в 1 сутки жизни выявлено не было. В подгруппе 1Б статистически значимых отличий значений  $p\text{CO}_2$  по сравнению со 2 группой в первые трое суток выявлено не было. (Таблица 24).

Таблица 24 – Изменения кислотно-основного состояния в течение первых трех суток жизни.

	Me [LQ;UQ] N=33	Me [LQ;UQ] N=44	Me [LQ;UQ] N=83	<b><u>p,U-test</u></b>
<b>КОС, pH, 1 сутки жизни</b>	7,27 [7,2;7,33]	7,33 [7,3;7,38]	7,34 [7,31;7,38]	<b><u><math>p_{1A,1B}&lt;0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></u></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>2 сутки жизни</b>	7,27 [7,15;7,32]	7,34 [7,29;7,38]	7,34 [7,3;7,39]	<b><u><math>p_{1A,1B}&lt;0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></u></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>3 сутки жизни</b>	7,27 [7,14;7,33]	7,34 [7,3;7,36]	7,34 [7,3;7,38]	<b><u><math>p_{1A,1B}=0,001</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></u></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>КОС, BE, ммоль/л 1 сутки жизни</b>	-10,5 [-12,1;-5,5]	-7,25 [-9; -5,4]	-6,3 [-8;-4,6]	<b><u><math>p_{1A,1B}=0,003</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></u></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>2 сутки жизни</b>	-8,5 [-13,4;-5,8]	-7,05 [-8,6; -4,6]	-6,7 [-8,7;-4,8]	<b><u><math>p_{1A,1B}=0,016</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2}=0,002</math></u></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>3 сутки жизни</b>	-8,7 [-12,6;-5,5]	-5,85 [-9; -4,1]	-7,3 [-9,2;-5,1]	<b><u><math>p_{1A,1B}=0,043</math></u></b> $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
<b>КОС, <math>p\text{CO}_2</math>, mmHg 1 сутки жизни</b>	37,4 [32,4;44,8]	33,6 [31,2; 39,7]	34,3 [30;39,4]	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
<b>2 сутки жизни</b>	37,6 [34,1;41,4]	32,9 [29,7; 40]	32,9 [29,8;37]	<b><u><math>p_{1A,1B}=0,018</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></u></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>3 сутки жизни</b>	40,15 [32,1;49,5]	35,6 [30,6; 38,7]	32,7 [29,6;38]	<b><u><math>p_{1A,1B}=0,005</math></u></b> <b><u><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></u></b> $p_{1B,2}>0,05$

В биохимическом анализе крови отмечалось статистически значимо более низкое содержание общего белка в подгруппе 1А по сравнению с подгруппой 1Б и 2 группой. Статистически значимых отличий в показателях общего белка между 1Б подгруппой и 2 группой выявлено не было. Выявлены статистически значимые изменения альбумина в подгруппе 1А по сравнению с подгруппой 1Б и 2 группой. Показатели креатинина были статистически значимо выше в подгруппе 1А по сравнению с подгруппой 1Б и 2 группой. Статистически значимых отличий в показателях общего белка, альбумина и креатинина между 1Б подгруппой и 2 группой выявлено не было. (Таблица 25).

Таблица 25 – Показатели общего белка, альбумина и креатинина у детей исследуемых групп

	IA подгруппа (N=33) Me [LQ;UQ]	IB подгруппа (N=44) Me [LQ;UQ]	II группа (N=83) Me [LQ;UQ]	p, U-test
<b>Общий белок, г/л</b>	40,5 [35,7; 45,2]	45,6 [42,2; 50,9]	44,9 [41,6; 50]	<b><math>p_{1A,1B} &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></b> $p_{1B,2} > 0,05$
<b>Альбумин, г/л</b>	24,5 [23,3; 27,6]	28,7 [27,4; 31,2]	28,6 [27,2; 31,4]	<b><math>p_{1A,1B} &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></b> $p_{1B,2} > 0,05$
<b>Креатинин, мкмоль/л</b>	114,7 [85; 135,9]	63,4 [48; 80,95]	66,2 [51; 88,1]	<b><math>p_{1A,1B} &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_{1A,2} &lt; 0,001</math></b> $p_{1B,2} > 0,05$

Таким образом, анализ клинико-лабораторных данных показал, что статистически значимыми отличительными особенностями течения врожденного сепсиса (1А подгруппа) являются:

- более низкая оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни;
- более выраженная дыхательная недостаточность, проявляющаяся более высокой оценкой по шкале Сильверман, более длительной потребностью в респираторной терапии, более высокой потребностью в проведении ИВЛ и дополнительной дотации кислорода;
- изменение кислотно-основного состояния (КОС) характеризовалось более низким значением уровня pH на



протяжении первых трех суток жизни, в первые-вторые сутки жизни был более выражен дефицит оснований (BE), а также более высокие значения  $p\text{CO}_2$  на вторые и третьи сутки жизни. Показатели гиперлактатемии в 1 и 2 сутки жизни были статистически достоверно более высокими по сравнению с детьми контрольной группы;

- более высокие показатели гликемии с 1 суток жизни;
- более выраженная артериальная гипотензия и потребность в проведении кардиотонической терапии;
- в биохимическом анализе крови отмечались более низкие значения общего белка, альбумина и более высокие креатинина;
- в гемостазиограмме - удлинение АЧТВ, более низкие значения концентрации фибриногена, ПТИ, более высокие показатели МНО.

При этом достоверными отличительными признаками врожденной пневмонии (1Б подгруппа) были

- проявления дыхательной недостаточности в виде более длительной потребности в респираторной терапии и потребности в дополнительной дотации кислорода на вторые и третьи сутки жизни по сравнению с контрольной группой без достоверных отличий оценки по шкале Сильверман;

Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови в первые 12 часов жизни выявил статистически значимо более низкие значения лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов, повышения нейтрофильного индекса (НИ), а также признаки анемии среди детей с врожденным сепсисом (1А подгруппа). Для новорожденных с врожденной пневмонией (1Б подгруппа) в первые 12 часов жизни отличительных особенностей выявлено не было.

К возрасту 48-72 часов жизни сохранялись статистически значимые отличия признаков анемии и более низкие значения числа тромбоцитов, а также

повышение НИ в 1А подгруппе детей, в 1Б подгруппе детей статистически значимых отличий гематологических показателей выявлено не было. (Таблица 26).

Таблица 26 – Показатели клинического анализа крови в группах сравнения

	IA подгруппа (N=33) Me [LQ;UQ]	IB подгруппа (N=44) Me [LQ;UQ]	II группа (N=83) Me [LQ;UQ]	p, U-тест
<b>Первые 12 часов жизни:</b>				
<b>Лейкоциты, тыс.</b>	6,2 [4,4;9,3]	8,7 [6,6; 10,3]	9,5 [6,4;11,5]	$p_{1A,1B}>0,05$ <b><math>p_{1A,2}=0,013</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>Эритроциты, млн.</b>	3,58 [3,26;4,0]	4,06 [3,57; 4,65]	4,2 [3,8;4,6]	<b><math>p_{1A,1B}=0,003</math></b> <b><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>Гемоглобин, г/л</b>	151 [138;161]	161,5 [138;185]	164 [152;183]	$p_{1A,1B}>0,05$ <b><math>p_{1A,2}=0,011</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>Гематокрит, %</b>	42,4 [38;45,7]	45,2 [39;49,8]	46 [41,6;50]	$p_{1A,1B}>0,05$ <b><math>p_{1A,2}=0,032</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>Тромбоциты, тыс.</b>	163 [138;209]	194,5 [156;226]	191 [143;244]	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
<b>Нейтрофилы, абс.</b>	2739 [1020;4348,8]	3699,4 [1699;5715]	3731,8 [2169;6561]	$p_{1A,1B}>0,05$ <b><math>p_{1A,2}=0,015</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>НИ</b>	0,11 [0,06; 0,2]	0,06 [0,04; 0,11]	0,08 [0,05; 0,12]	<b><math>p_{1A,1B}=0,006</math></b> <b><math>p_{1A,2}=0,016</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>48-72 часа жизни:</b>				
<b>Лейкоциты, тыс.</b>	6,6 [3,8;12,4]	7,3 [5,1;10,2]	7 [5,5;9,55]	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
<b>Эритроциты, млн.</b>	2,92 [2,45; 4,0]	3,99 [3,4;4,4]	4,0 [3,5;4,3]	<b><math>p_{1A,1B}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>Гемоглобин, г/л</b>	124 [95; 137]	149 [135;167,5]	152,5 [136;169]	<b><math>p_{1A,1B}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>Гематокрит, %</b>	36,3 [27; 42,5]	41,7 [37; 47]	42,4 [37;46,5]	<b><math>p_{1A,1B}=0,002</math></b> <b><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>Тромбоциты, тыс.</b>	125 [66; 171]	171,5 [142; 217]	177,5 [139;229]	<b><math>p_{1A,1B}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>Нейтрофилы, абс.</b>	3339 [1498;7008]	3121 [1860;3754]	3054 [1782;5025]	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
<b>НИ</b>	0,13[0,09;0,18]	0,07 [0,05; 0,1]	0,07 [0,05; 0,1]	<b><math>p_{1A,1B}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></b> $p_{1B,2}>0,05$

Таблица 27 – Частота выявления воспалительных изменений в анализе крови у детей исследуемых групп

Показатели	1А подгруппа (N=33)	1Б подгруппа (N=44)	2 группа (N=83)	p, ТКФ
<b>Первые 12 часов</b>				
<b>Лейкопения &lt;5 тыс.</b>	10 (30,3%)	5 (11,4%)	6 (7,2%)	<b><math>p_{1A,1B}=0,037</math></b> <b><math>p_{1A,2}=0,002</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
Лейкоцитоз>30 тыс.	2 (6,1%)	0	1 (1,2%)	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
Тромбоцитопения<150 тыс.	12 (36,4%)	11 (25%)	25 (30,1%)	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
Нейтрофилез>20 тыс.	2 (6,1%)	0	1 (1,2%)	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
<b>Нейтропения &lt; 2 тыс.</b>	14 (42,4%)	14 (31,8%)	18 (21,7%)	$p_{1A,1B}>0,05$ <b><math>p_{1A,2}=0,023</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>НИ&gt;0,2</b>	9 (27,3%)	3 (6,8%)	1 (1,2%)	<b><math>p_{1A,1B}=0,017</math></b> <b><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>НИ&gt;0,25</b>	8 (24,2%)	2 (4,5%)	0	<b><math>p_{1A,1B}=0,014</math></b> <b><math>p_{1A,2}&lt;0,001</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>48-72 часа</b>				
<b>Лейкопения &lt;5 тыс.</b>	11 (33,3%)	8 (18,2%)	9 (10,8%)	$p_{1A,1B}>0,05$ <b><math>p_{1A,2}=0,006</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
Лейкоцитоз>20 тыс.	4 (12,1%)	1 (2,3%)	4 (4,8%)	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
<b>Тромбоцитопения &lt;150 тыс.</b>	19 (57,6%)	13 (29,5%)	25 (30,1%)	<b><math>p_{1A,1B}=0,013</math></b> <b><math>p_{1A,2}=0,006</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>Нейтрофилез&gt;7 тыс.</b>	8 (24,2%)	4 (9,1%)	5 (6%)	$p_{1A,1B}>0,05$ <b><math>p_{1A,2}=0,009</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
Нейтропения<2 тыс.	11 (33,3%)	12 (27,3%)	26 (31,3%)	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
<b>НИ&gt;0,2</b>	5 (15,2%)	1 (2,3%)	3 (3,6%)	<b><math>p_{1A,1B}=0,048</math></b> <b><math>p_{1A,2}=0,041</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>НИ&gt;0,25</b>	5 (15,2%)	0	0	<b><math>p_{1A,1B}=0,012</math></b> <b><math>p_{1A,2}=0,001</math></b> $p_{1B,2}>0,05$

Среди показателей воспалительных изменений в клиническом анализе крови на первые и третьи сутки жизни [56,143] для врожденного сепсиса были статистически значимы в первые 12 часов жизни лейкопения, нейтропения и

НИ $>0,2$ ; в возрасте 48-72 часов жизни – лейкопения, тромбоцитопения, нейтрофилез и повышение НИ $>0,2$ . (Таблица 27).

У всех детей с врожденной пневмонией отмечались воспалительные изменения в клиническом анализе крови, однако статистически значимых изменений обнаружено не было. (Таблица 27).

Таким образом, особенностями течения врожденного сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ являются такие проявления полиорганной недостаточности, как: дыхательная, нарушения КОС, нарушение гомеостаза глюкозы в виде гипергликемии, гиперлактатемия, гемодинамические нарушения. Среди воспалительных изменений в клиническом анализе крови в первые 12 часов жизни статистически значимы по сравнению с детьми контрольной группы были лейкопения, нейтропения и повышение НИ $>0,2$ ; в возрасте 48-72 часа жизни – лейкопения, тромбоцитопения, нейтрофилез и повышение НИ $>0,2$ .

Проявлениями врожденной пневмонии является дыхательная недостаточность, при этом воспалительные изменения в клиническом анализе крови статистически достоверно не отличались от детей контрольной группы.

Среди детей с врожденным сепсисом умерло 17 детей (51,5%). Смерть наступила в среднем в 15,3 суток жизни (от 4 до 50 суток). С целью изучения прогностически значимых маркеров в течение первых 3 суток жизни нами было проведено сравнение основных клинико-лабораторных показателей. Дети с врожденным сепсисом были разделены на 2 подгруппы:

1А 1а подгруппа: умершие дети (51,5%);

1А 1б подгруппа: выжившие дети (48,5%).

В 1А1а подгруппе детей количество новорожденных с задержкой внутриутробного развития составило 64,7%, во 2Б подгруппе 43,8%, статистически значимых различий выявлено не было. У детей 1А1а подгруппы отмечалось более тяжелое состояние по шкале NEOMOD на протяжении первых трех суток жизни, однако статистически значимых отличий выявлено не было. У всех детей отмечалась тяжелая полиорганная недостаточность в виде дыхательной недостаточности, сердечно-сосудистой недостаточности,

метаболических нарушений, однако статистически значимых отличий между группами получено не было. У детей 1A1a подгруппы более, чем в половине случаев отмечались изменения гемостаза, что статистически значимо чаще сопровождалось кровотечениями различного происхождения, а также изменениями показателей свертывающей системы крови в виде более низких значений фибриногена, более низкого ПТИ, более высоких значений МНО. (Таблица 28). При оценке КОС у детей 1A1a подгруппы отмечались более низкие значения рН в возрасте 1 суток жизни, более выраженный дефицит оснований на 3 сутки жизни, более выраженная лактатемия в 1 и 2 сутки жизни, что может косвенно отражать тяжесть инфекционного процесса. (Таблица 28). Вместе с тем, показатели клинического анализа крови, маркеры системной воспалительной реакции не имели статистически значимых отличий.

Таблица 28 – Нарушения системы гемостаза, показатели КОС и лактата у детей исследуемых групп

Изменения клинического состояния	1A 1a подгруппа (N=19)	1A 1b подгруппа (N=56)	p, ТКФ
Нарушения системы гемостаза (кровотечения различного происхождения), 1 с/ж	9 (52,9%)	1 (6,3%)	<b><u>p=0,004</u></b>
			<b><u>p,U-test</u></b>
Фибриноген, 3 с/ж	1,6 [1,24;2,6]	3,05 [2,3;4,1]	<b><u>p=0,004</u></b>
ПТИ, 3 с/ж	51 [44,6;66,3]	75,5 [66;99]	<b><u>p=0,007</u></b>
МНО, 3 с/ж	1,45 [1,3;1,7]	1,1 [0,98;1,23]	<b><u>p=0,003</u></b>
КОС, рН 1 сутки жизни	7,23 [7,12;7,28]	7,29 [7,25;7,35]	<b><u>p=0,033</u></b>
КОС, BE 3 сутки жизни	-12,3 [-17;-7,3]	-6,9[-9;-4,1]	<b><u>p=0,008</u></b>
КОС, лактат 1-2 сутки жизни	3,9 [2,2;6]	1,8-2,65 [1,55;3,35]	<b><u>p=0,017</u></b>

Таким образом, у детей с врожденным сепсисом прогностически неблагоприятным признаком можно считать изменения системы гемостаза, а также изменения КОС крови.

### 3.3 Диагностическая значимость отдельных маркеров системного воспалительного ответа (ПКТ и СРБ) при врожденных пневмонии и сепсисе у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

На основании результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования была выделена группа новорожденных детей с

врожденной бактериальной инфекцией (пневмония и сепсис) - 77 детей с ГВ-29 [28;30] недель; массой тела при рождении (МТ) 1143 [942,5;1302,5] г. Дети данной группы были разделены на две подгруппы:

1А подгруппа - 33 ребенка с врожденным сепсисом (42,9%);

1В подгруппа – 44 ребенка с врожденной пневмонией (57,1%).

Всем детям проводилось исследование маркеров системного воспаления: СРБ и ПКТ в возрасте 48-72 часов жизни.

Оценка системной воспалительной реакции показала, что у детей выделенной группы в возрасте 48-72 часов жизни повышение СРБ отмечалось более чем в половине случаев (55,7%, у 39 из 70 пациентов). Повышение ПКТ было выявлено у 57 новорожденных (80,3%). (Таблица 29).

Таблица 29 – Частота превышения СРБ и ПКТ нормативных значений в исследуемых группах новорожденных в возрасте 48-72 часов жизни.

	<b>1 группа (N=77)</b>
СРБ $\geq$ 5 мг/л,	39/70 (55,7%)
ПКТ $\geq$ 2 нг/мл	57/71 (80,3%)
СРБ $\geq$ 5 мг/л + ПКТ $\geq$ 2 нг/мл	24/61 (39,3%)

Полученные нами результаты свидетельствуют о невысокой чувствительности СРБ ( $Se=55,7\%$ ), тогда как для ПКТ характерна более высокая по сравнению с СРБ чувствительность ( $Se=80,3\%$ ). (Рисунок 8).

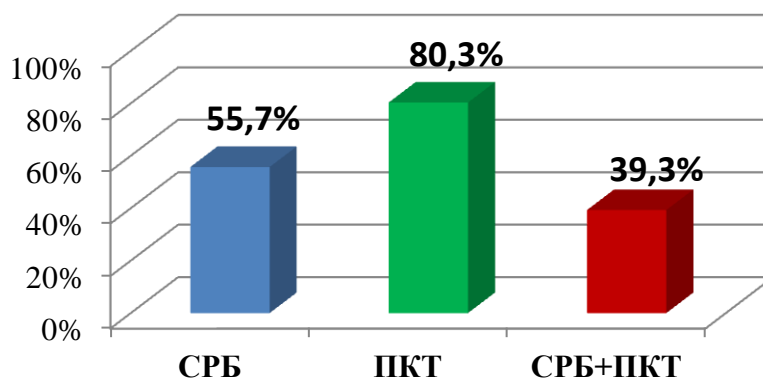


Рисунок 8 – Чувствительность СРБ и ПКТ при врожденной инфекции у детей с ОНМТ, ЭНМТ в возрасте 48-72 часов жизни

Таким образом, учитывая высокую чувствительность ПКТ, возможно изолированное использование данного маркера для диагностики врожденной инфекции.

У детей с врожденным сепсисом частота повышения, а также абсолютные значения СРБ и ПКТ на 3 сутки жизни были статистически значимо выше по сравнению с детьми с врожденной пневмонией. (Таблица 30,31).

Таблица 30 – Концентрации СРБ и ПКТ в группах сравнения

	1А подгруппа (N=33) Me [LQ;UQ]	1Б подгруппа (N=44) Me [LQ;UQ]	p, U-тест
СРБ, 3 с/ж	11,3 [1,77;21,6]	5,53 [0,75;12,1]	<b><u>p=0,045</u></b>
ПКТ, 3 с/ж	5,97 [3,1;10]	3,9 [2,1;5,05]	<b><u>p=0,024</u></b>

Таблица 31 – Частота превышения нормативных значений СРБ и ПКТ у детей исследуемых групп в возрасте 48-72 часов жизни

	1А подгруппа (N=33)	1Б подгруппа (N=44)	p, ТКФ
СРБ $\geq$ 5 мг/л	17/27 (63%)	22/43 (51,2%)	<b><u>p= 0,009</u></b>
ПКТ $\geq$ 2 нг/мл	27/29 (93,1%)	30/36 (83,3%)	<b><u>p= 0,027</u></b>
СРБ $\geq$ 5 мг/л + ПКТ $\geq$ 2 нг/мл	14/25 (56%)	10/36 (27,8%)	<b><u>p= 0,017</u></b>

По результатам проведенного анализа чувствительность СРБ (Se–63%) при врожденном сепсисе демонстрирует невысокие показатели, как и при врожденной пневмонии (Se-51,2%). Показатели чувствительности ПКТ достаточно высокие как при врожденном сепсисе (Se-93,1%), так и при врожденной пневмонии Se-83,8% (рисунок 9).

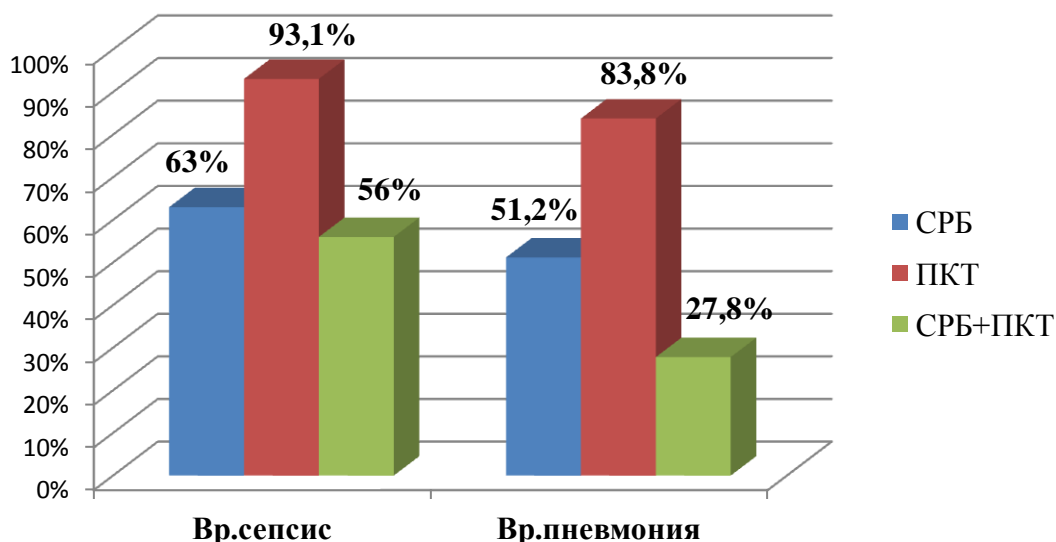


Рисунок 9 – Чувствительность СРБ и ПКТ при врожденном сепсисе и врожденной пневмонии

Изолированно СРБ в возрасте 48-72 часа жизни обладает невысокой чувствительностью ( $Se=63\%$ ) при врожденном сепсисе и при врожденной пневмонии ( $Se=51,2\%$ ), что обуславливает большую вероятность ложноотрицательных результатов.

Отмечается высокая чувствительность ПКТ как у детей с врожденным сепсисом ( $Se=93,1\%$ ), так и с врожденной пневмонией ( $Se=83,8\%$ ) в возрасте 48-72 часов.

Таким образом, использование ПКТ обладает высокой диагностической ценностью как при врожденном сепсисе, так и при врожденной пневмонии.

В нашем наблюдении у 24 детей отмечалось одновременное повышение двух маркеров системного воспалительного ответа: ПКТ и СРБ в возрасте 3 суток жизни. Мы предположили, что это может отражать тяжесть состояния пациентов. С целью проверки данной гипотезы нами была выделена группа детей с врожденной инфекцией,  $N=77$ . Дети данной группы были поделены на 2 группы:

1 группа - дети с одномоментным повышением СРБ и ПКТ,  $n=24$  ребенка ( $31,2\%$ );

2 группа – группа сравнения,  $n=53$  ребенка ( $68,8\%$ ).

Среди детей 1 группы доля детей с врожденным сепсисом составила 14 детей ( $58,3\%$ ).



В возрасте 1 суток жизни у детей 1 группы была более выражена тяжесть состояния по шкале Neomod, а также тяжесть дыхательной, сердечно-сосудистой систем, однако статистически значимых отличий в группах сравнения выявлено не было. У детей 1 группы был выявлен статистически значимо более низкий уровень тромбоцитов, тогда как другие показатели клинического анализа крови не отличались. (Таблица 32).

Таблица 32 – Уровень тромбоцитов у детей 1 и 2 групп в 1 сутки жизни

	1 группа (N=24) Me [LQ;UQ]	2 группа (N=53) Me [LQ;UQ]	p, U-test
Тромбоциты, 1 с/ж	160,5 [132;193]	195 [154;228]	<b><u>p=0,019</u></b>

В возрасте 2 суток жизни дети 1 группы нуждались в статистически значимо более высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси и у них был выявлен статистически значимо более высокий уровень гликемии. Вместе с тем суммарный показатель тяжести состояния, определяемый по шкале Neomod, статистически значимо не отличался. (Таблица 33).

Таблица 33 – Отличительные особенности клинико-лабораторного состояния в группах сравнения на 2 сутки жизни

	1 группа (N=24) Me [LQ;UQ]	2 группа (N=53) Me [LQ;UQ]	p, U-test
Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси, FiO <sub>2</sub> , 2 с/ж	0,33 [0,25;0,4]	0,23 [0,21;0,3]	<b><u>p=0,004</u></b>
Глюкоза (сред.), ммоль/л, 2 с/ж	8,4 [6,2;9,5]	6,5 [5,4;8,1]	<b><u>p=0,034</u></b>

В возрасте 3 суток состояние детей 1 группы было более тяжелым, что подтверждает статистически значимо более высокая оценка по шкале Neomod. В респираторном статусе отмечалась статистически значимо более выраженная потребность в дополнительной дотации кислорода. Кроме того отмечались статистически значимо более низкие значения АД сред., pH крови. В клиническом

анализе крови отмечались статистически значимо более низкие значения показателей тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, а также наличие лейкопении и тромбоцитопении. (Таблица 34).

Таблица 34 – Отличительные особенности клинико-лабораторных показателей в группах сравнения на 3 сутки жизни

	1 группа (N=24) Me [LQ;UQ]	2 группа (N=53) Me [LQ;UQ]	p, U-test
NEOMOD, 3 с/ж	4 [3;6]	3 [2;5]	<b><u>p=0,029</u></b>
Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси, FiO <sub>2</sub> , 3 с/ж	0,35 [0,23;0,5]	0,25 [0,21;0,3]	<b><u>p=0,007</u></b>
АД сред., мм рт.ст., 3 с/ж	33 [27;40]	37,5 [32;41]	<b><u>p=0,03</u></b>
КОС, рН, 3 с/ж	7,26 [7,14;7,32]	7,33 [7,29;7,36]	<b><u>p=0,009</u></b>
Тромбоциты, тыс., 3 с/ж	140,5 [57,5;176]	168 [134;225]	<b><u>p=0,02</u></b>
Эритроциты, млн., 3 с/ж	3,2 [2,5;3,9]	3,9 [3,2;4,3]	<b><u>p=0,019</u></b>
Гемоглобин, г/л, 3 с/ж	128,5 [101;156]	144 [130;165]	<b><u>p=0,042</u></b>
			<b><u>p,ТКФ</u></b>
Лейкопения<5 тыс., 3 с/ж	10 (41,7%)	9 (17%)	<b><u>p=0,022</u></b>
Тромбоцитопения, 3 с/ж	12 (50%)	10 (18,9%)	<b><u>p=0,007</u></b>

Таким образом, тяжесть состояния детей, у которых выявлялось одномоментное повышение СРБ и ПКТ, заключалось в статистически значимо более низких показателях тромбоцитов в 1 и 3 сутки жизни, более выраженной кислородной зависимостью на 2 и 3 сутки жизни, более высокими показателями гликемии на 2 сутки жизни, наличием тенденции к артериальной гипотензией на 3 сутки жизни. Кроме того, данная группа детей отличалась более тяжелым состоянием к 3 суткам жизни, характеризующимся статистически значимо более высокой оценкой по шкале NEOMOD. При анализе воспалительных изменений в группе детей с одномоментным повышением маркеров воспаления было отмечено статистически значимое наличие лейкопении и тромбоцитопении.

### 3.4 Клиническая значимость экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (TNF $\alpha$ , IL12A, CD68, RORC2, GATA3) в клетках крови и буккального соскоба при врожденных пневмонии и сепсисе у детей с ЭНМТ и ОНМТ.

Воспаление – защитная реакция организма на тканевое повреждение, направленная на элиминацию воспалительного агента, собственной поврежденной ткани и на восстановление дефекта. На первых этапах воспаление не зависит от характера повреждения и имеет общие механизмы, в основе которых лежит комплекс цитокинов. Острая воспалительная реакция запускается путем активации тканевых макрофагов и секреции воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), ИЛ-6. ИЛ-8 стимулирует выход нейтрофилов из посткапиллярных венул, вызывая массивную инфильтрацию нейтрофилами очага острого воспаления. Таким образом, цитокины обеспечивают развитие воспалительной реакции в организме, являются факторами смены фаз воспалительного процесса.

Были обследованы 72 недоношенных ребенка, находившиеся на лечении в ОРИТ. Клиническая характеристика новорожденных представлена в таблице 35.

Таблица 35 – Характеристика новорожденных, включенных в исследование

Параметры	Новорожденные (n=72) Me [LQ;UQ]
Масса тела, г	1136 [460-1162]
Длина тела, см	32 [25-42]
Срок гестации, нед.	29 [25-32]
Апгар, 1 мин	5 [1-7]
Апгар, 5 мин	7 [5-8]

Учитывая зависимость экспрессии генов цитокинов от гестационного возраста пациента дети были разделены на две группы:

1 группа (N=25) - новорожденные, родившиеся на сроке 25-28 недель беременности. Дети данной группы были поделены на 2 подгруппы:

1А подгруппа (N=19) – дети с врожденной бактериальной инфекцией, наблюдавшиеся с диагнозами врожденный сепсис и/или врожденная пневмония;

1Б подгруппа (N=6) – дети, наблюдавшиеся с диагнозом РДС;

2 группа (N=47) - новорожденные, родившиеся на сроке от 29 до 32 недель беременности. Дети данной группы были поделены на 2 подгруппы:

2А подгруппа (N=22) – дети с врожденной бактериальной инфекцией, наблюдавшиеся с диагнозами врожденный сепсис и/или врожденная пневмония;

2Б подгруппа (N=25) – дети, наблюдавшиеся с диагнозом РДС.

Распределение новорожденных исследуемых групп по основному диагнозу представлено в таблице 36.

Таблица 36 – Распределение новорожденных исследуемых групп по основному диагнозу

Основной диагноз	I группа (n=25) Гестационный возраст 25-28 недель	II группа (n=47) Гестационный возраст 29-32 недели
Врожденный сепсис	9	6
Врожденная пневмония	10	16
РДС	6	25

Было проведено измерение уровней экспрессии следующих групп генов, участвующих в иммунном ответе в возрасте 1 суток жизни:

- Цитокины (*IL12a*, *TNFa*);
- Транскрипционные факторы (*TBX21*, *GATA3*, *RORC2*);
- Трансмембранный гликопротеин (*CD68*);

Получены достоверные различия по ряду анализируемых маркеров в клетках буккального эпителия и венозной крови у недоношенных новорожденных различного возраста с наличием врожденной инфекционной патологии и без признаков инфекции.

При анализе в крови детей, родившихся на сроке 25-28 недель гестации, была выявлена тенденция к изменению экспрессии гена *TNFa*, однако различия не достигли уровня статистической значимости. (Таблица 37).

Таблица 37 – Уровень экспрессии исследуемых генов в клетках крови новорожденных в возрасте 25-28 недель гестации с признаками инфекционной патологии и РДС

	Врожденная бактериальная инфекция. N=19 Me [LQ;UQ]	РДС, N=6 Me [LQ;UQ]	p, U-test
TNFA	0,07[0,05;0,09]	0,1[0,07;0,15]	p>0,05
CD68	1,3[1,1;1,8]	1,7[1,6;2]	p>0,05
TBX21	0,06[0,03;0,1]	0,05[0,04;0,07]	p>0,05
GATA3	0,2[0,1;0,3]	0,2[0,1;0,3]	p>0,05

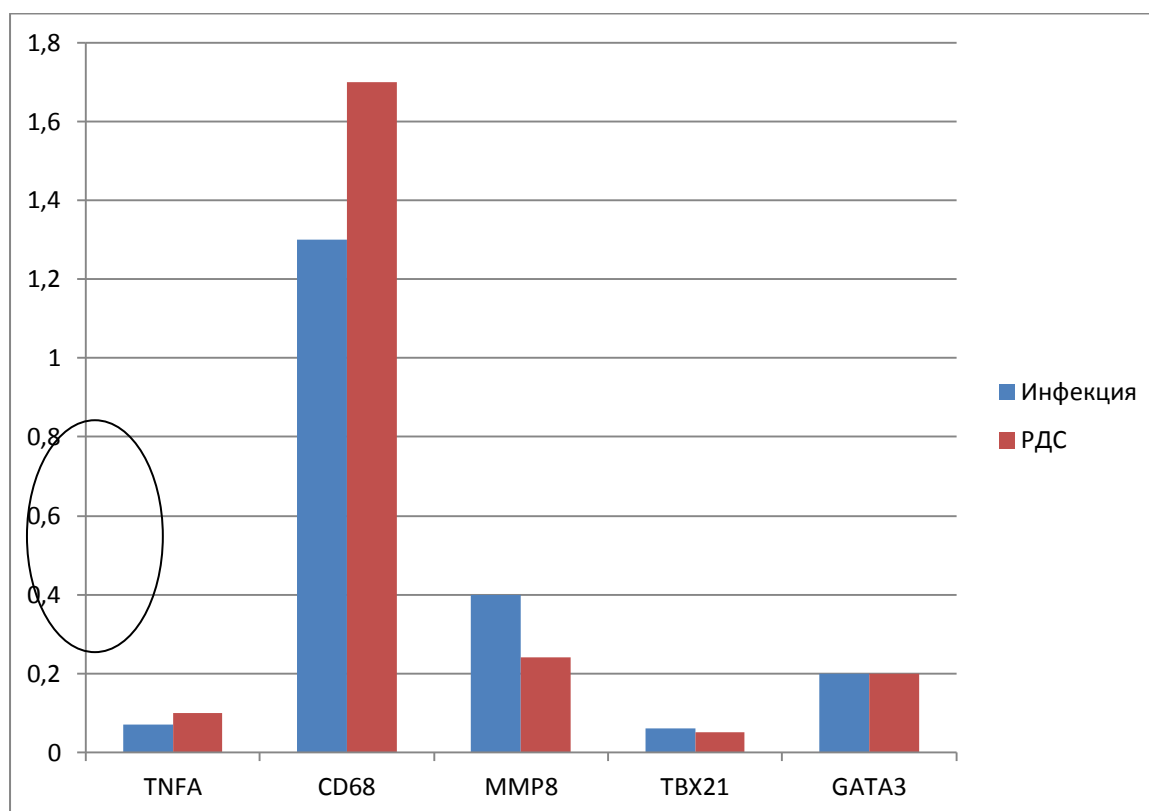


Рисунок 10 – Уровень экспрессии исследуемых генов в клетках крови новорожденных в возрасте 25-28 недель гестации с признаками инфекционной патологии и без таковых

В крови детей, родившихся на сроке 29-32 недели гестации, с признаками бактериальной инфекции было детектировано статитически значимое снижение экспрессии мРНК гена TNF $\alpha$  и повышение – мРНК гена GATA3 по сравнению с детьми с РДС. (Таблица 38).

Таблица 38 – Уровень экспрессии исследуемых генов в клетках крови новорожденных в возрасте 29-32 недель гестации с признаками инфекционной патологии и РДС

	Врожденная бактериальная инфекция, N=22 Me [LQ;UQ]	РДС, N=25 Me [LQ;UQ]	p, U-test
<b>TNFA</b>	<b>0,07[0,04;0,1]</b>	<b>0,09[0,04;0,1]</b>	<b><u>p=0,048</u></b>
CD68	1,1[0,7;1,9]	1,3[0,7;1,85]	p>0,05
MMP8	0,1[0,02;0,4]	0,2[0,07;0,3]	p>0,05
TBX21	0,065[0,04;0,1]	0,04[0,02;0,08]	p>0,05
<b>GATA3</b>	<b>0,3[0,15;0,4]</b>	<b>0,15[0,1;0,2]</b>	<b><u>p=0,008</u></b>

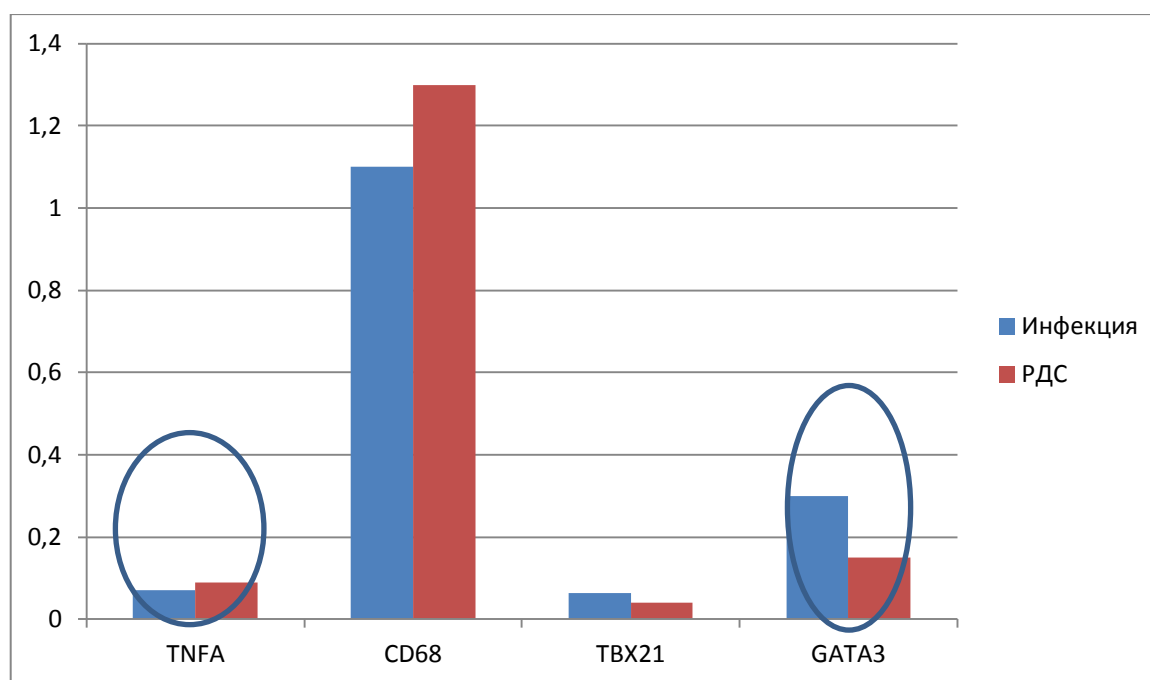


Рисунок 11 – Уровень экспрессии исследуемых генов в клетках крови новорожденных в возрасте 29-32 недель гестации с признаками инфекционной патологии и без таковых

В клетках буккального эпителия в группе детей, родившихся на сроке 25-28 недель гестации, с признаками течения бактериальной инфекции получено статистически значимое снижение экспрессии мРНК гена IL12A по сравнению с группой детей с РДС. (Таблица 39).

Таблица 39 – Уровень экспрессии исследуемых генов в клетках буккального эпителия новорожденных в возрасте 25-28 недель гестации с признаками инфекции и РДС

	Врожденная бактериальная инфекция, N=19 Me [LQ;UQ]	РДС, N=6 Me [LQ;UQ]	p, U-test
<b>IL12A</b>	<b>0,04 [0,007;0,06]</b>	<b>0,09[0,07;0,1]</b>	<b><u>p=0,04</u></b>
TNFA	0,04[0,02;1,2]	0,09[0,08;0,2]	p>0,05
CD68	4,6[2,8;8,4]	5,3[2,6;6,3]	p>0,05
GATA3	0,2[0,03;0,4]	0,1[0,095;0,3]	p>0,05
RORC2	0,07[0,005;0,3]	0,03[0,01;0,04]	p>0,05

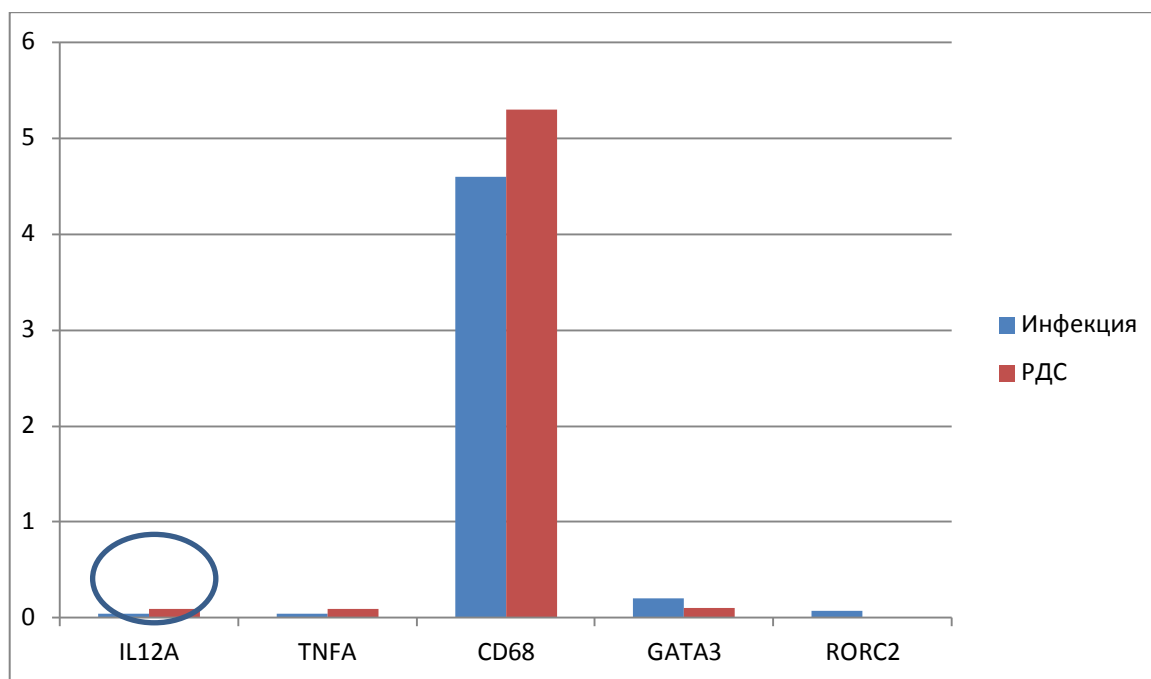


Рисунок 12 – Уровень экспрессии исследуемых генов в клетках буккального эпителия новорожденных в возрасте 25-28 недель гестации с признаками инфекции и без таковых

В клетках буккального эпителия недоношенных новорожденных, родившихся на сроке 29-32 недели гестации, с признаками бактериального инфекционного процесса получены достоверные различия в величине экспрессии генов CD68 и RORC2. (Таблица 40).

Таблица 40 – Уровень экспрессии исследуемых генов в клетках буккального эпителия новорожденных в возрасте 29-32 недель гестации с признаками инфекции и РДС

	Врожденная бактериальная инфекция N=22 Me [LQ;UQ]	РДС N=25 Me [LQ;UQ]	p, U-test
IL12A	0,04[0,02;0,065]	0,07[0,04;0,2]	p>0,05
TNFA	0,03[0,02;0,07]	0,07[0,03;0,1]	p>0,05
<b>CD68</b>	<b>7,9[5,4;10,8]</b>	<b>5,7[2,7;9,6]</b>	<b>p=0,011</b>
GATA3	0,4[0,1;1,4]	0,2[0,09;0,6]	p>0,05
<b>RORC2</b>	<b>0,04[0,009;0,05]</b>	<b>0,02[0,01;0,06]</b>	<b>p=0,018</b>

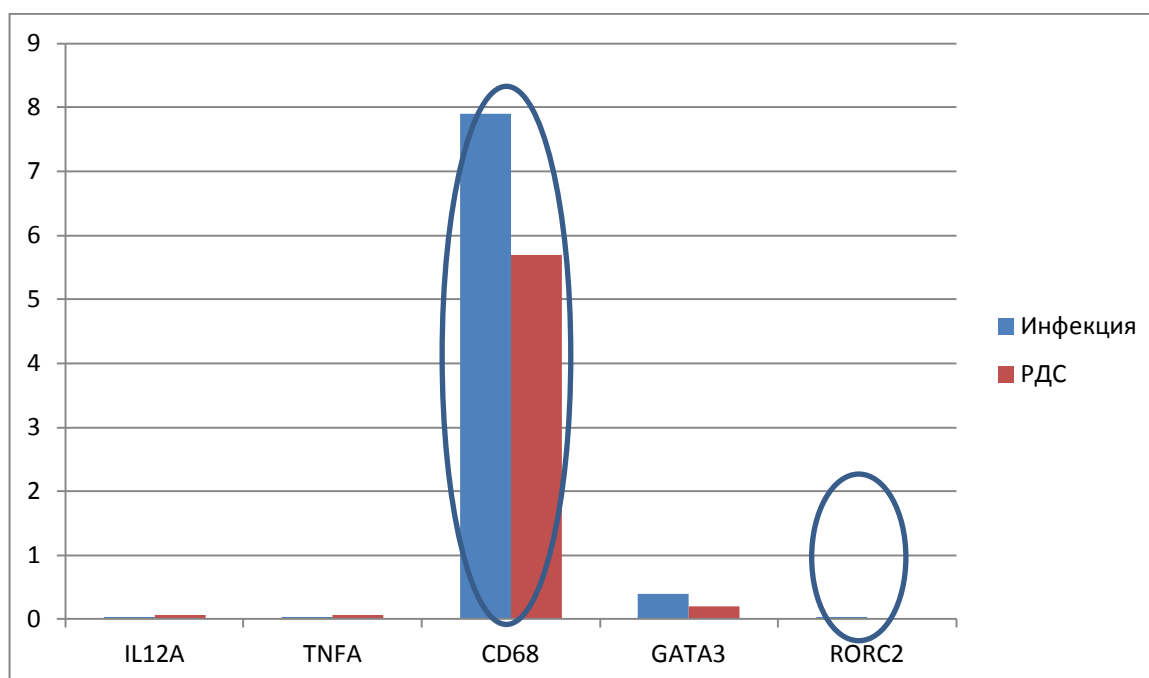


Рисунок 13 – Уровень экспрессии исследуемых генов в клетках буккального эпителия новорожденных в возрасте 29-32 недель гестации с признаками инфекции и без таковых

Таким образом, в ходе проведенного исследования были получены статистически значимые различия по ряду анализируемых маркеров в клетках венозной крови и клетках буккального эпителия у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста с наличием врожденной бактериальной инфекционной патологии и без признаков инфекции. В крови детей, родившихся на сроке 25-28 недель гестации, была выявлена тенденция к изменению экспрессии гена TNF $\alpha$ , однако различия не достигли уровня статистической



значимости, возможно, ввиду недостаточно большого объема выборки. В крови детей, родившихся на сроке 29-32 недели гестации, с признаками бактериальной инфекции было детектировано статистически значимое снижение экспрессии мРНК гена TNF $\alpha$  и повышение – мРНК гена GATA3 по сравнению с детьми без инфекции. В группе детей, родившихся на сроке 25-28 недель гестации, с признаками развития бактериальной инфекции было получено статистически значимое снижение экспрессии мРНК гена IL12A в клетках буккального эпителия по сравнению с группой детей без инфекции. В клетках буккального эпителия недоношенных новорожденных, родившихся на сроке 29-32 недели гестации, с признаками инфекционного процесса были получены статистически значимые различия в величине экспрессии генов CD68 и RORC2.

В ходе исследования нами был проведен многофакторный анализ, по итогам которого была построена бинарная логистическая регрессионная математическая модель, позволяющая классифицировать наличие или отсутствие инфекционной патологии по профилю экспрессии генов в клетках буккального соскоба. В модель вошли количество мРНК генов IL12A, GATA3 и RORC2, а также масса при рождении. Дискриминантная функция имела вид:

$$Z = -10,986 * [IL12A] + 1,152 * [GATA3] + 12,773 * [RORC2] - 0,003 [m] + 3,035 \quad (1),$$

где [IL12A] – уровень мРНК IL12A,

[CD68] – уровень мРНК

После применения логит-преобразования:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (2), \text{ где}$$

$p$  - вероятность принадлежности наблюдения к определенному классу при полученном значении функции  $z$

$e$  – основание натуральных логарифмов

$z$  - классифицирующая дискриминантная функция

ROC-кривая математической модели представлена на рисунке 14.

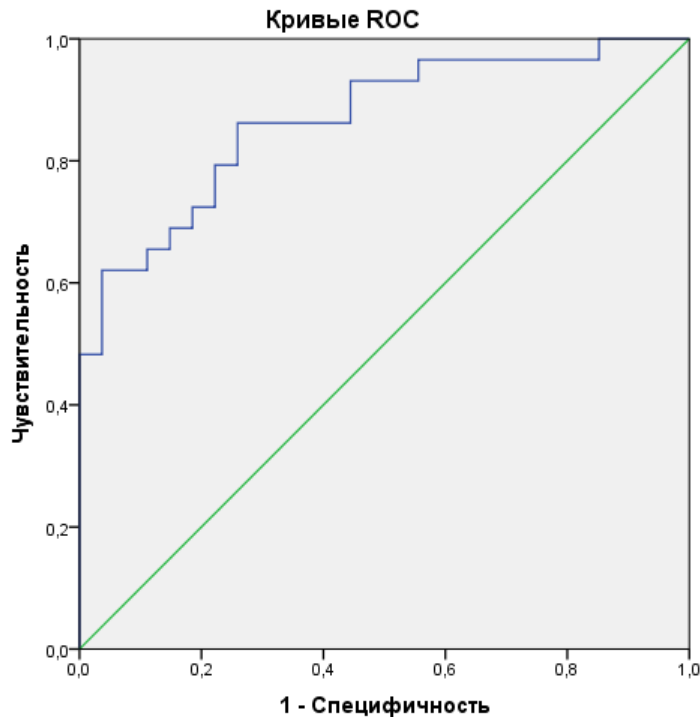


Рисунок 14 – ROC-кривая математической модели для классификации наличия или отсутствия инфекционной патологии по профилю экспрессии генов в клетках буккального соскоба

Площадь под кривой (AUC) составила 0,87 (0,77-0,96). В качестве порога отсечки выбрана вероятность наличия инфекционной патологии 50% и более, что соответствовало максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Чувствительность в точке отсечки составила – 86%, специфичность – 74%. (рисунок 14).

Полученная математическая модель позволяет вычислить вероятность наличия инфекционной патологии у новорожденных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Таким образом, определение экспрессии мРНК генов, участвующих в иммунном ответе, методом ПЦР со стадией обратной транскрипции в режиме реального времени в возрасте 1 суток жизни может быть использовано для диагностики бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных. Течение бактериального инфекционного процесса у глубоко недоношенных новорожденных сопровождается изменением экспрессии генов IL12A, CD68, RORC2 в клетках буккального эпителия и TNFα в крови.

Измерение профиля экспрессии генов врожденного иммунитета в клетках буккального эпителия является информативным и неинвазивным методом диагностики бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных.

В ходе проведенного исследования создана математическая модель, позволяющая на основании определения уровня экспрессии генов IL12A, GATA3 и RORC2 в буккальном эпителии новорожденных в возрасте 1 суток, а также массы тела при рождении, с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать инфекционный процесс.

С целью оценки влияния проводимой матерям профилактики РДС гормональной терапии на воспалительный ответ новорожденных с бактериальной инфекцией нами были выделены 2 группы детей:

1 группа – дети, матерям которых проводилась профилактика РДС (10 детей - 50%);

2 группа – дети, матерям которых не проводилась профилактика РДС (10 детей – 50%).

Результаты проведенного исследования представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Оценка экспрессии генов цитокинов в группах сравнения зависимости от проводимой матерям гормональной профилактики РДС

	1 группа N=10 Me [LQ;UQ]	2 группа N=10 Me [LQ;UQ]	p,U-test
TNFA $\kappa$	0,04 [0,03;0,07]	0,09 [0,06;0,14]	<b><u>p=0,04</u></b>
CD68 $\kappa$	0,9 [0,6;1,4]	1,6 [1,2;2,4]	p>0,05
TBX21 $\kappa$	0,07 [0,06;0,12]	0,06 [0,04;0,07]	p>0,05
GATA3 $\kappa$	0,22 [0,2;0,3]	0,3 [0,2;0,4]	p>0,05
TNFA $\beta$	0,027 [0,02;0,07]	0,07 [0,03;0,15]	p>0,05
CD68 $\beta$	5,3 [3,6;7,6]	7,1 [3,7;11,1]	p>0,05
IL12 $\beta$	0,05 [0,04;0,07]	0,04 [0,02;0,085]	p>0,05
GATA3 $\beta$	0,17 [0,09;0,3]	0,4 [0,07;1,5]	p>0,05

При оценке влияния гормональной терапии на экспрессию генов цитокинов было выявлено, что в группе детей, матерям которым проводилась дородовая

гормональная терапия, отмечалось достоверно более низкая экспрессия гена TNFA в крови.

### 3.5. Особенности течения неонатального периода детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ с врожденными пневмонией и сепсисом.

С целью проведения анализа заболеваемости новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в неонатальном периоде было выделено две группы детей:

1 группа – дети с врожденными воспалительными заболеваниями (сепсис, пневмония):

2 группа – дети, наблюдавшиеся с основным диагнозом РДС.

У новорожденных с врожденной инфекционной патологией (сепсис, пневмония) достоверно чаще выявлялось в неонатальном периоде наличие НЭК1 ( $p=0,049$ ), НЭК2 ( $p=0,016$ ), ВЖК3 ( $p=0,024$ ), судорожного синдрома ( $p<0,001$ ), ПВЛ ( $p=0,006$ ), формирующейся БЛД ( $p=0,002$ ). (Таблица 42). У детей 1 группы также чаще выявлялись признаки ретинопатии недоношенных, однако статистически значимых различий получено не было.

Таблица 42 – Патологические состояния новорожденных исследуемых групп в неонатальном периоде

Диагноз	1 группа (N=77)	2 группа (N=83)	p,ТКФ
Неонатальная пневмония	12 (15,6%)	10 (12,1%)	$p>0,05$
<b>НЭК1</b>	13 (16,9%)	6 (7,2%)	<b><u><math>p=0,049</math></u></b>
<b>НЭК2</b>	11 (14,3%)	3 (3,6%)	<b><u><math>p=0,016</math></u></b>
Инфекция мочевыводящей системы	8 (10,4%)	5 (6%)	$p>0,05$
ВЖК2	9 (11,7%)	6 (7,2%)	$p>0,05$
<b>ВЖК3</b>	5 (6,5%)	0	<b><u><math>p=0,024</math></u></b>
<b>Судорожный синдром</b>	16 (20,8%)	3 (3,6%)	<b><u><math>p=0,0007</math></u></b>
<b>ПВЛ</b>	9 (11,7%)	1 (1,2%)	<b><u><math>p=0,006</math></u></b>
<b>БЛД</b>	21 (27,3%)	7 (8,4%)	<b><u><math>p=0,002</math></u></b>
Ретинопатия недоношенных	16 (20,8%)	9 (10,8%)	$p>0,05$

Длительность пребывания в условиях ОРИТн и общая длительность пребывания в стационаре была статистически значимо выше в 1 группе по

сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ), длительность пребывания в условиях ОПНиНД в сравниваемых группах достоверно не отличалась. (Рисунок 15).

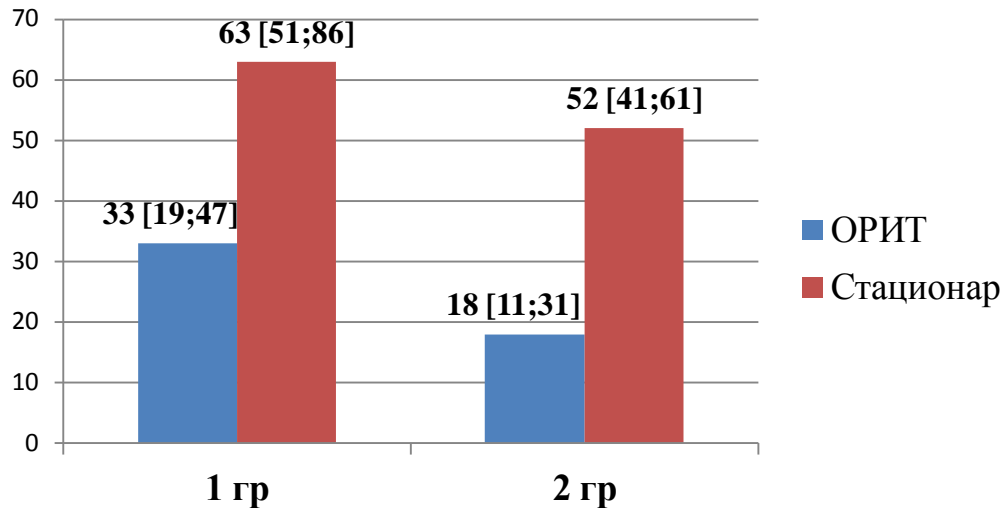


Рисунок 15 – Длительность пребывания в стационаре и, в том числе, в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) детей исследуемых групп

Таким образом, состояние детей 1 группы было статистически значимо чаще более тяжелым, что требовало более длительного пребывания в условиях ОРИТ и общей длительности пребывания в стационаре.

### **3.6. Динамика патологических состояний, показателей физического и нервно-психического развития на первом году жизни детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ с врожденными пневмонией и сепсисом.**

С целью оценки показателей физического и нервно-психического развития динамически обследовано 79 детей в возрасте 3, 6 и 12 месяцев скорректированного возраста (СКВ). Дети были разделены на 2 группы:

1 группа (n=34) – дети с врожденной инфекцией:

- 1 А подгруппа (n=12) – дети с врожденным сепсисом;
- 1 Б подгруппа (n=22) – дети с врожденной пневмонией;

2 группа (n=45) – дети без врожденной инфекции, наблюдавшиеся с основным диагнозом РДС.

Характеристика детей, вошедших в исследование по оценке состояния здоровья, представлена в таблице 43.

Таблица 43 – Распределение детей в группах сравнения по гестационному возрасту, массе тела и длине тела при рождении

	IA подгруппа N=12	IB подгруппа N=22	II группа N=45	p, U-test
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	
Гестационный возраст (ГВ)	28 [27; 30]	28 [27,5; 30]	30 [28,5; 30]	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
Масса тела при рождении	942,5 [780; 1310]	1112 [991; 1250]	1250 [970; 1402,5]	$p_{1A,1B}>0,05$ $p_{1A,2}>0,05$ $p_{1B,2}>0,05$
Длина тела при рождении	34 [33; 38]	37 [36; 38]	37 [36; 39]	<b><math>p_{1A,1B}=0,04</math></b> <b><math>p_{1A,2}=0,02</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
<b>Количество детей, %</b>				<b>p, ТКФ</b>
ЭНМТ	9 (75%)	7 (31,8%)	11 (24,4%)	<b><math>p_{1A,1B}=0,019</math></b> <b><math>p_{1A,2}=0,002</math></b> $p_{1B,2}>0,05$
ОНМТ	3 (25%)	15 (68,2%)	34 (75,6%)	<b><math>p_{1A,1B}=0,019</math></b> <b><math>p_{1A,2}=0,002</math></b> $p_{1B,2}>0,05$

Гестационный возраст и показатели массы тела при рождении у детей исследуемых групп не имели статистически значимых отличий. (Таблица 43).

Согласно результатам неврологической оценки детей в возрасте 3 месяцев СКВ было выявлено, что неврологический статус детей 1А подгруппы статистически значимо реже соответствуют нормативным возрастным показателям, чем у детей 2 группы ( $p=0,002$ ). Синдром мышечной дистонии и судорожный синдром статистически значимо чаще отмечался у детей 1Б подгруппы по сравнению с детьми 2 группы ( $p=0,011$ ,  $p=0,037$ , соответственно). Последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС статистически значимо чаще выявлялись у детей 1 А подгруппы по сравнению детьми контрольной группы ( $p=0,015$ ). (Таблица 44).

Таблица 44 – Оценка неврологического статуса детей в возрасте 3 месяцев СКВ

	IA подгруп па N=12	IB подгруп па N=22	II группа N=45	p 1A-1Б, U-test	p 1A-2, U-test	p 1Б-2, U-test
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]			
<b>Осмотр невролога</b>						
Шкала Гриффитс, баллы	26 [20;47]	38 [25;55]	32 [22;41,5]	>0,05	>0,05	>0,05
Шкала Гриффитс*, месяцы	3 [2;4]	4 [3;4]	4 [2;4]	>0,05	>0,05	>0,05
<b>Заключение невролога:</b>				<b>p 1A-1Б, ТКФ</b>	<b>p 1A-2, ТКФ</b>	<b>p 1Б-2, ТКФ</b>
Соответствует возрасту	3 (25%)	13 (59,1%)	34 (75,6%)	>0,05	<b><u>0,002</u></b>	>0,05
Синдром мышечной дистонии G 24.8	3 (25%)	13 (59,1%)	12 (26,7%)	>0,05	>0,05	<b><u>0,011</u></b>
Последствия гипоксически- ишемического поражения ЦНС G 96.8	4 (33,3%)	3 (13,6%)	2 (4,4%)	>0,05	<b><u>0,015</u></b>	>0,05
Судорожный синдром G 40.8	2 (16,6%)	4 (18,1%)	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	<b><u>0,037</u></b>
Постгеморрагическ ая гидроцефалия G 91.8	2 (16,7%)	1 (4,5%)	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	>0,05

\*Соответствие нервно-психического развития ребенка возрасту в месяцах, определенного по шкале Гриффитс

Изменения по данным нейросонографии в виде вентрикулодилатации также статистически значимо чаще отмечались у детей 1Б подгруппы по сравнению с детьми 2 группы (p=0,002). Остальные изменения, выявленные в результате нейросонографии, были статистически не значимы. (Таблица 45).

Таблица 45 – Данные инструментальных исследований в возрасте 3 месяцев СКВ

	IA подгруппа N=12	IB подгруппа N=22	II группа N=45	p 1A-1B, ТКФ	p 1A-2, ТКФ	p 1B-2, ТКФ
<b><u>Данные нейросонографии</u></b>						
Киста сосудистого сплетения	1 (8,3%)	2 (9,1%)	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	>0,05
Вентрикулодилатация	5 (41,7%)	14 (63,6%)	11 (24,4%)	>0,05	>0,05	<b><u>0,002</u></b>
Расширение наружного ликворного пространства	5 (41,7%)	13 (59,1%)	22 (48,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
Асимметрия боковых желудочков	0	1 (4,5%)	3 (6,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
Гидроцефалия	1 (8,3%)	1 (4,5%)	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	>0,05
Порэнцефалия	2 (16,7%)	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
Арахноидальная киста	0	1 (4,5%)	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	>0,05
Постгипоксические изменения	1 (8,3%)	3 (13,6%)	4 (8,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
Норма	4 (33,3%)	3 (13,6%)	14 (31,1%)	>0,05	>0,05	>0,05
<b><u>Данные электроэнцефалографии</u></b>						
Норма	10 (83,3%)	21 (95,5%)	43 (95,6%)	>0,05	>0,05	>0,05
Задержка электрогенеза	2 (16,7%)	1 (4,5%)	2 (4,4%)	>0,05	>0,05	>0,05

При оценке физического развития детей в возрасте 3 месяцев СКВ масса тела детей 1А подгруппы составила 4910 [4120;5850] г, 1Б подгруппы - 5412 [4450;5798] г, 2 группы – 5380 [4534;6050] г; длина тела - 55,5 [54;58,5] см, 58,5[56,5;60,5] см, 58,25[55;61] см в 1А,1Б подгруппах и 2 группе соответственно (рисунок 16). Статистически значимых различий массо-ростовых показателей между указанными группами детей выявлено не было ( $p>0,05$ ). Оценка прибавки массы тела в 3 месяца СКВ по сравнению с весом при рождении в 1А подгруппе составила 3832 [3420;5070] г, в 1Б подгруппе – 4246 [3458;4765] г, во 2 группе – 4204 [3312;4692] г. Прибавка длины тела в 3 месяца СКВ по сравнению с длиной тела при рождении составила 23 [18,5;25] см в 1А подгруппе детей, 21,75 [19,5;24] см в 1Б подгруппе и 21[17;23] см во 2 группе детей (рисунок 16). Сравнительная оценка прибавки массы и длины тела в исследуемых группах детей показала отсутствие статистически значимых различий ( $p>0,05$ ).



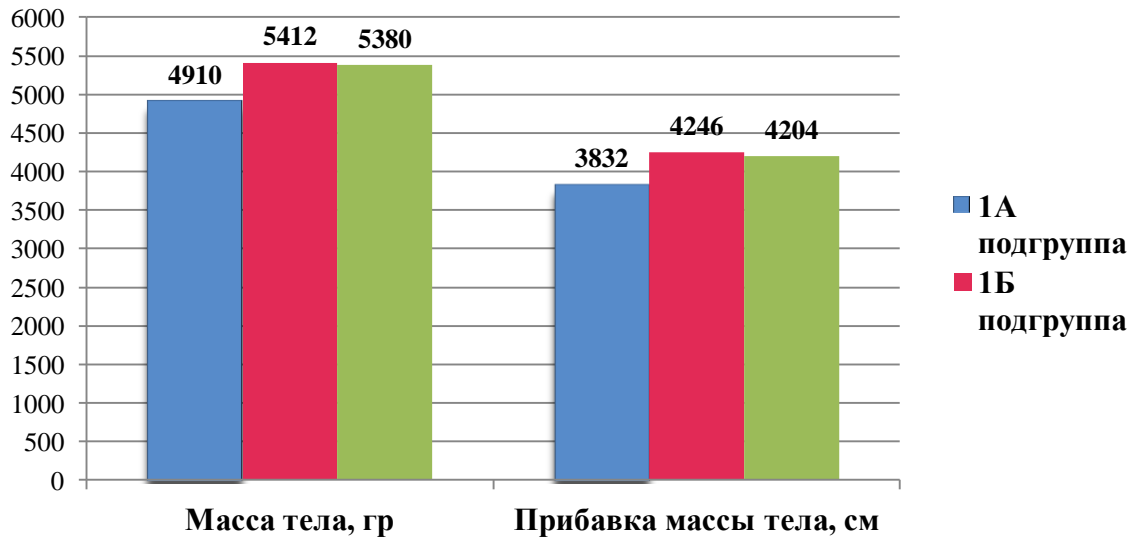


Рисунок 16 – Показатели массы тела и прибавки массы тела в 3 месяца СКВ

Данные оценки физического развития детей с использованием центильных таблиц представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Оценка физического развития детей исследуемых групп в 3 месяца СКВ

	IA подгруппа N=12		IB подгруппа N=22		II группа N=45		p, ТКФ
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
<b>Масса тела, 3 мес.</b>							
<10 ‰	5	41,7	8	36,4	14	31,1	p>0,05
10-90 ‰	6	50	13	59,1	30	66,7	p>0,05
>90 ‰	1	8,3	1	4,5	1	2,2	p>0,05
<b>Длина тела, 3 мес.</b>							
<10 ‰	5	41,7	6	27,3	15	33,3	p>0,05
10-90 ‰	6	50	15	68,2	28	62,2	p>0,05
>90 ‰	1	8,3	1	4,5	2	4,5	p>0,05

Физическое развитие большинства детей в 3 месяца СКВ соответствовало возрасту. Среди обследованных детей в данном возрасте гипотрофия была отмечена у 41,7% человек в 1А подгруппе, в 1Б подгруппе – 36,4% детей, во 2 группе – 31,1%. Статистически значимых различий между количеством детей с гипотрофией в исследуемых группах выявлено не было.

По заключению педиатра в 3 месяца СКВ в 1А и 1Б подгруппах детей статистически значимо чаще было обнаружено наличие бронхолегочной дисплазии

(БЛД) по сравнению с детьми 2 группы ( $p=0,026$ ,  $p=0,037$ , соответственно). (Рисунок 17, Таблица 47). Статистически значимых отличий функциональных состояний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и анемии в сравниваемых группах выявлено не было. (Таблица 47).

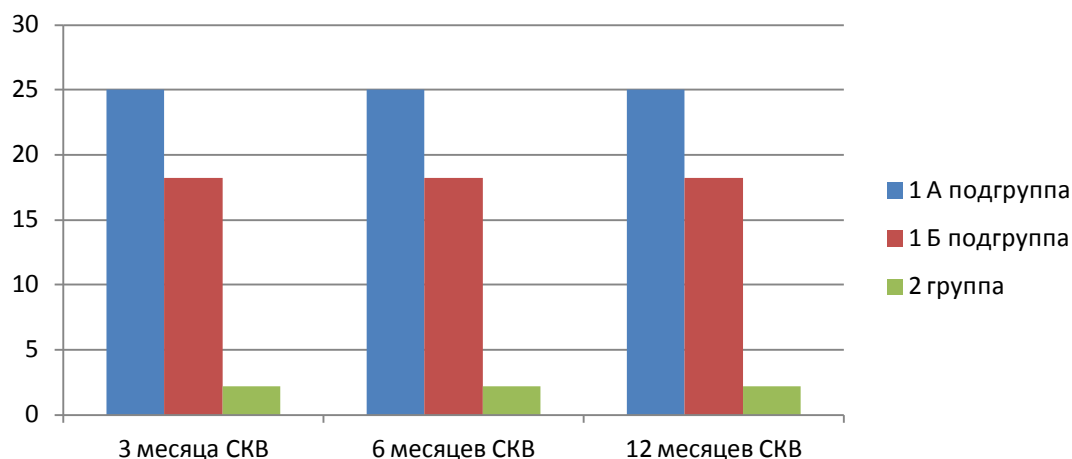


Рисунок 17 – Частота БЛД на первом году жизни в группах сравнения

Таблица 47 – Патологические состояния, выявленные при осмотре педиатром детей исследуемых групп в 3 месяца СКВ

Патологические состояния:	IA подгруппа N=12		IB подгруппа N=22		II группа N=45		p 1A-1B, ТКФ	p 1A-2, ТКФ	p 1B-2, ТКФ
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
БЛД	3	25	4	18,2	1	2,2	>0,05	<b>0,026</b>	<b>0,037</b>
Функциональные состояния желудочно-кишечного тракта (срыгивания, колики, запоры)	8	6,7	14	63,6	25	55,6	$p>0,05$	>0,05	>0,05
Анемия	5	41,7	11	50	19	42,2	$p>0,05$	>0,05	>0,05

В 6 месяцев СКВ выявлено, что неврологический статус детей 1А подгруппы достоверно реже соответствовал нормативным возрастным показателям, чем у детей 2 группы ( $p=0,04$ , ТКФ). Синдром мышечной дистонии и судорожный синдром, как и в 3 месяца СКВ, статистически значимо чаще

отмечались у детей 1Б подгруппы по сравнению с детьми 2 группы ( $p=0,01$ ,  $p=0,037$ , соответственно). (Таблица 48).

Таблица 48 – Оценка неврологического статуса детей в возрасте 6 месяцев СКВ

	IA подгруппа N=12	IB подгруппа N=22	II группа N=45	p 1A-1Б, U-test	p 1A-2, U-test	p 1Б-2, U-test
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]			
<b>Осмотр невролога</b>						
Шкала Гриффитс, баллы	68 [58;97]	87 [75;94]	83 [72;91]	>0,05	>0,05	>0,05
Шкала Гриффитс, месяцы	5 [4;7]	7 [6;7]	7 [6;7]	>0,05	<b>0,04</b>	>0,05
<b>Заключение невролога:</b>				<b>p 1A-1Б, ТКФ</b>	<b>p 1A-2, ТКФ</b>	<b>p 1Б-2, ТКФ</b>
Соответствует возрасту	4 (33,3%)	11 (50%)	30 (66,7%)	>0,05	<b>0,04</b>	>0,05
Синдром мышечной дистонии G.24.8	6 (50%)	12 (54,5%)	10 (22,2%)	>0,05	>0,05	<b>0,01</b>
Последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС G.96.8	3 (25%)	3 (13,6%)	2 (4,4%)	>0,05	>0,05	>0,05
Судорожный синдром G 40.8	1 (8,3%)	4 (18,2%)	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	<b>0,037</b>
Постгеморрагическая Гидроцефалия G 91.8	1 (8,3%)	1 (4,5%)	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	>0,05

Изменения по данным нейросонографии в виде незрелости структур головного мозга были статистически значимо чаще у детей 1А подгруппы по сравнению с детьми 1Б подгруппы и 2 группы ( $p=0,037$ ,  $p=0,026$ , соответственно). Порэнцефалия статистически значимо чаще обнаруживалась у детей 1А подгруппы по сравнению с детьми 2 группы ( $p=0,04$ , ТКФ). Остальные изменения, выявленные по

результатам нейросонографии были статистически не значимы. (Таблица 49).

Таблица 49 – Данные инструментальных исследований в возрасте 6 месяцев СКВ

	IA подгруппа N=12	IB подгруппа N=22	II группа N=45	p 1A-1B, ТКФ	p 1A-2, ТКФ	p 1B-2, ТКФ
<b><u>Данные нейросонографии</u></b>						
Киста сосудистого сплетения	1 (8,3%)	1 (4,5%)	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	>0,05
Вентрикулодилатация	4 (41,7%)	8 (36,4%)	10 (22,2%)	>0,05	>0,05	>0,05
Расширение наружного ликворного пространства	6 (50%)	12 (54,5%)	18 (40%)	>0,05	>0,05	>0,05
Асимметрия боковых желудочков	0	1 (4,5%)	2 (4,4%)	>0,05	>0,05	>0,05
Незрелость структур головного мозга	3 (25%)	0	1 (2,2%)	<b><u>0,037</u></b>	<b><u>0,026</u></b>	>0,05
Гидроцефалия	0	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
Порэнцефалия	2 (16,7%)	0	0	>0,05	<b><u>0,04</u></b>	>0,05
Арахноидальная киста	1 (8,3%)	1 (4,5%)	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	>0,05
Постгипоксические изменения	1 (8,3%)	1 (4,5%)	0	>0,05	>0,05	>0,05
Норма	3 (25%)	5 (22,7%)	13 (28,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
<b><u>Данные электроэнцефалографии</u></b>						
Норма	11 (91,7%)	21 (95,5%)	43 (97,8%)	>0,05	>0,05	>0,05
Задержка электрогенеза	1 (8,3%)	1 (4,5%)	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	>0,05

Осмотр педиатром детей в 6 месяцев СКВ и проведенная оценка физического развития показала, что масса тела детей 1А подгруппы составила 6555 [5860;8275] г, 1Б подгруппы - 7325 [6760;7910] г, 2 группы – 6950 [6490;7692,5] г; длина тела - 65 [64;67,5] см, 66 [64;68,5] см, 65,75 [63;66,5] см в 1А,1Б подгруппах и 2 группе соответственно (рисунок 18). Статистически значимых различий массо-ростовых показателей между указанными группами детей выявлено не было ( $p>0,05$ ). Оценка прибавки массы тела в возрасте 6 месяцев СКВ по сравнению с весом при рождении в 1А подгруппе составила 5805 [5010;7210] г, в 1Б подгруппе – 6085 [5594;6645] г, во 2 группе – 5771 [5215,5;6380] г. Прибавка длины тела в 6 месяцев СКВ по сравнению с длиной

тела при рождении составила 30 [29,5;32] см в 1А подгруппе детей, 28 [26;32] см в 1Б подгруппе детей и 27 [25;29,25] см во 2 группе детей. Сравнительная оценка прибавки массы тела в исследуемых группах детей показала отсутствие статистически значимых различий ( $p>0,05$ ). Однако прибавка длины тела в 1А подгруппе детей была статистически значимо выше, чем во 2 группе ( $p=0,003$ , U-test); в остальных группах статистически значимых различий выявлено не было ( $p>0,05$ ).

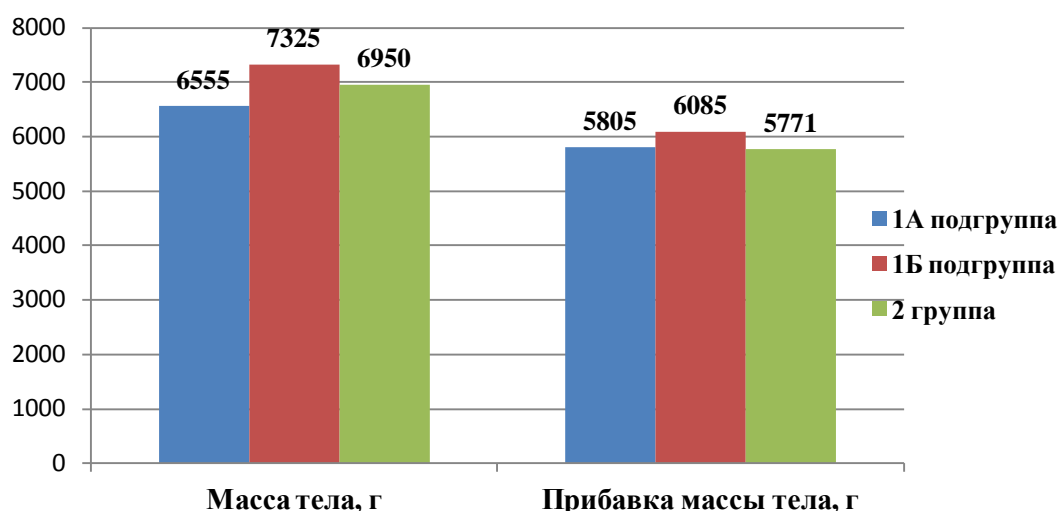


Рисунок 18 – Показатели массы тела и прибавки массы тела в 6 месяцев СКВ

Данные оценки физического развития детей с использованием центильных таблиц представлены в таблице 50.

Таблица 50 – Оценка физического развития детей исследуемых групп в возрасте 6 месяцев СКВ.

	IA подгруппа N=12		IB подгруппа N=22		II группа N=45		p, ТКФ
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
<b>Масса тела, 6 мес.</b>							
<10 ‰	5	41,7	5	22,7	10	22,2	$p>0,05$
10-90 ‰	6	50	16	72,7	35	77,8	$p>0,05$
>90 ‰	1	8,3	1	4,6	0	0	$p>0,05$
<b>Длина тела, 6 мес.</b>							
<10 ‰	5	41,7	6	27,3	15	33,3	$p>0,05$
10-90 ‰	6	50	15	68,2	28	62,2	$p>0,05$
>90 ‰	1	8,3	1	4,5	2	4,5	$p>0,05$

Физическое развитие большинства детей в возрасте 6 месяцев СКВ соответствовало возрасту (таблица 50). Среди обследованных детей в данном возрасте гипотрофия была отмечена у 41,7% детей в 1А подгруппе, в 1Б подгруппе – 22,7% детей, во 2 группе – 22,2%. Статистически значимых различий между количеством детей с гипотрофией в исследуемых группах выявлено не было.

По заключению педиатра в возрасте 6 месяцев СКВ были выявлены следующие патологические состояния (таблица 51):

Таблица 51 – Патологические состояния, выявленные при осмотре педиатра детей исследуемых групп в 6 месяцев СКВ

Патологические состояния:	IA подгруппа N=12		IB подгруппа N=22		II группа N=45		p 1A-1B, ТКФ	p 1A-2, ТКФ	p 1B-2, ТКФ
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
БЛД	3	25	4	18,2	1	2,2	p>0,05	<b><u>0,026</u></b>	<b><u>0,037</u></b>
Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (срыгивания, колики, запоры)	0	0	4	18,2	11	24,4	p>0,05	>0,05	>0,05
Анемия	1	8,3	2	9,1	5	11,1	p>0,05	>0,05	>0,05

Учитывая данные осмотра педиатром детей в возрасте 6 месяцев СКВ в 1А и 1Б подгруппах детей статистически значимо чаще сохранялось наличие бронхолегочной дисплазии (БЛД) по сравнению с детьми 2 группы (p=0,026, p=0,037, соответственно), среди остальных патологических соматических состояний статистически значимых отличий выявлено не было (p>0,05).

Согласно результатам неврологической оценки детей в 12 месяцев СКВ было выявлено, что неврологический статус детей 1Б подгруппы статистически значимо реже соответствуют нормативным возрастным показателям, чем у детей 2 группы. В 1Б подгруппе статистически значимо чаще выявлялся судорожный синдром по сравнению с контрольной группой (p=0,01). В 1А и 1Б подгруппах статистически значимо чаще отмечалась задержка психомоторного развития (p1A,2=0,04, p1B,2=0,003, соответственно). (Таблица 52).

Таблица 52 – Оценка неврологического статуса детей в возрасте 12 месяцев СКВ.

	IA подгруппа N=12	IB подгруппа N=22	II группа N=45	p 1A-1B, U-test	p 1B-2, U-test	p 1B-2, U-test
	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]			
<b><u>Осмотр невролога</u></b>						
Шкала Гриффитс, баллы	145 [113;159]	146 [128;159]	154 [148;168]	>0,05	>0,05	>0,05
Шкала Гриффитс, месяцы	11 [9;13]	11 [10;12]	12 [11;13]	>0,05	>0,05	<b><u>0,035</u></b>
<b><u>Заключение невролога:</u></b>				p 1A-1B, ТКФ	p 1A-2, ТКФ	p 1B-2, ТКФ
Соответствует возрасту	6 (50%)	10 (45,5%)	33 (73,3%)	>0,05	>0,05	<b><u>0,03</u></b>
Синдром мышечной дистонии G24.8	3 (25%)	7 (31,8%)	11 (24,4%)	>0,05	>0,05	>0,05
Последствия гипоксически- ишемического поражения ЦНС G 96.8	1 (8,3%)	3 (13,6%)	2 (4,4%)	>0,05	>0,05	>0,05
Судорожный синдром G 40.8	1 (8,3%)	4 (18,2%)	0	>0,05	>0,05	<b><u>0,01</u></b>
Угроза детского церебрального паралича (ДЦП) G 80.8	1 (8,3%)	1 (4,5%)	2 (4,4%)	>0,05	>0,05	>0,05
Диплегия G 80.1	0	1 (4,5%)	0	>0,05	>0,05	>0,05
Гемиплегия G 81.1	1 (8,3%)	1 (4,5%)	0	>0,05	>0,05	>0,05
Тетрапарез G 82.4	2 (16,7%)	0	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	>0,05
Задержка психомоторного развития F 84.8	2 (16,7%)	5 (22,7%)	0	>0,05	<b><u>0,04</u></b>	<b><u>0,003</u></b>
Микроцефалия Q 02	1 (8,3%)	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
Задержка речевого развития F 80.8	1 (8,3%)	0	0	>0,05	>0,05	>0,05

Изменения по данным нейросонографии в виде порэнцефалии статистически значимо чаще отмечались у детей 1А подгруппы по сравнению с детьми 2 группы ( $p=0,04$ ). Остальные изменения, выявленные в результате нейросонографии, были статистически не значимы. По данным МРТ-

исследования в 1А подгруппе детей статистически значимо чаще, чем во 2 группе была выявлена венрикуломегалия ( $p=0,04$ ). (Таблица 53).

Таблица 53 – Данные инструментальных исследований в возрасте 12 месяцев СКВ

	IA подгруппа N=12	IB подгруппа N=22	II группа N=45	p 1A-1B, ТКФ	p 1A-2, ТКФ	p 1B-2, ТКФ
<b><u>Данные нейросонографии</u></b>						
Киста сосудистого сплетения	0	1 (4,5%)	0	>0,05	>0,05	>0,05
Вентрикулодилатация	4 (33,3%)	2 (9,1%)	7 (15,6%)	>0,05	>0,05	>0,05
Расширение наружного ликворного пространства	4 (33,3%)	4 (18,2%)	9 (20%)	>0,05	>0,05	>0,05
Асимметрия боковых желудочков	0	1 (4,5%)	3 (6,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
Порэнцефалия	2 (16,7%)	0	0	>0,05	<b><u>0,04</u></b>	>0,05
Норма	5 (41,7%)	6 (27,3%)	12 (22,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
<b><u>Данные МРТ</u></b>						
Вентрикуломегалия	2 (16,7%)	1 (4,5%)	0	>0,05	<b><u>0,04</u></b>	>0,05
Постгипоксические изменения	1 (8,3%)	1 (4,5%)	0	>0,05	>0,05	>0,05
Наружная гидроцефалия	1 (8,3%)	1 (4,5%)	0	>0,05	>0,05	>0,05
Глиоз	1 (8,3%)	1 (4,5%)	0	>0,05	>0,05	>0,05
Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)	1 (8,3%)	1 (4,5%)	0	>0,05	>0,05	>0,05
Порэнцефалия	1 (8,3%)	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
<b><u>Данные электроэнцефалографии</u></b>						
Норма	1 (91,7%)	5 (95,5%)	2 (97,8%)	>0,05	>0,05	>0,05
Задержка электрогенеза	1 (8,3%)	3 (4,5%)	0	>0,05	>0,05	<b><u>0,03</u></b>

Осмотр педиатром детей в 12 месяцев СКВ и проведенная оценка физического развития показала, что масса тела детей 1А подгруппы составила



8057,5 [7250;9750] г, 1Б подгруппы - 9165 [7852,5;9997,5] г, 2 группы – 8690 [7980;9195] г; длина тела - 73 [71,5;76] см, 73 [70;76] см, 72,5 [70;75] см в 1А,1Б подгруппах и 2 группе соответственно. (Рисунок 19). Статистически значимых различий массо-ростовых показателей между указанными группами детей выявлено не было ( $p>0,05$ ). Оценка прибавки массы тела в возрасте 12 месяцев СКВ по сравнению с весом при рождении в 1А подгруппе составила 7210 [6310;8358] г, в 1Б подгруппе – 8115 [6687,5;8732,5] г, во 2 группе – 7416 [6925;7950] г. Прибавка длины тела в 12 месяцев СКВ по сравнению с длиной тела при рождении составила 39,5 [38;41] см в 1А подгруппе детей, 36 [32,5;38,8] см в 1Б подгруппе детей и 35 [32;36,5] см во 2 группе детей. Сравнительная оценка прибавки массы тела в исследуемых группах детей показала отсутствие статистически значимых различий ( $p>0,05$ ). Однако прибавка длины тела в 1А подгруппе детей была статистически значимо выше, чем в 1Б подгруппе и 2 группе ( $p=0,03$ ,  $p<0,05$ , U-test, соответственно); в остальных группах статистически значимых различий выявлено не было ( $p>0,05$ ).

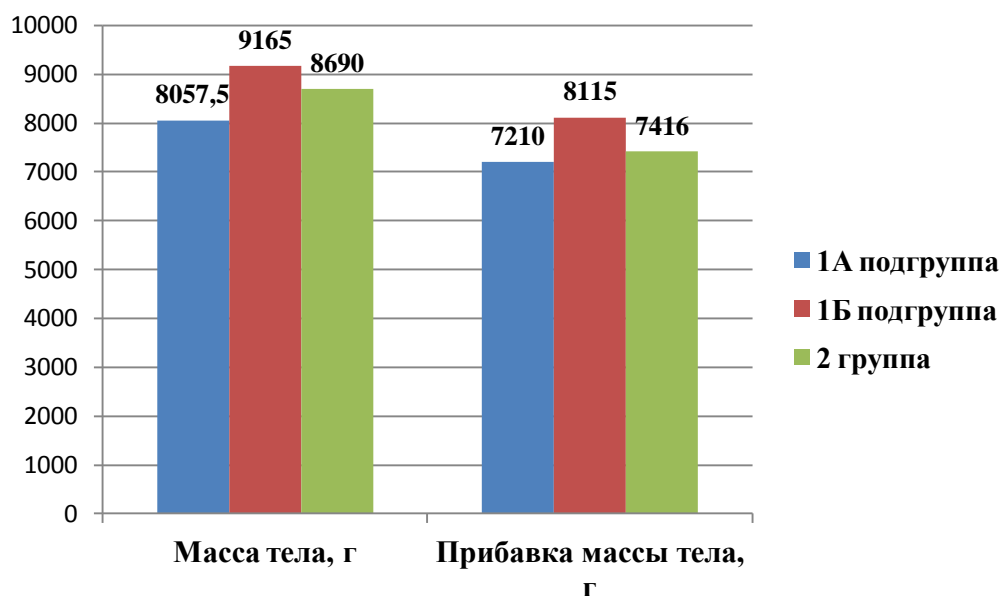


Рисунок 19 – Показатели массы тела и прибавки массы тела в возрасте 12 месяцев СКВ

Данные оценки физического развития детей с использованием центильных таблиц представлены в таблице 54.

Таблица 54 – Оценка физического развития детей исследуемых групп в 12 месяцев СКВ

	IA подгруппа N=12		IB подгруппа N=22		II группа N=45		p, ТКФ
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
<b>Масса тела, 6 мес.</b>							
<10 ‰	4	33,3	2	9,1	6	13,3	p>0,05
10-90 ‰	6	50	19	86,4	38	86,7	p>0,05
>90 ‰	2	16,7	1	4,5	1	2,2	p>0,05
<b>Длина тела, 3 мес.</b>							
<10 ‰	2	16,7	4	18,2	9	20	p>0,05
10-90 ‰	8	66,6	14	63,6	34	75,6	p>0,05
>90 ‰	2	16,7	4	18,2	2	4,4	p>0,05

Физическое развитие большинства детей в 12 месяцев СКВ соответствовало возрасту. Среди обследованных детей в данном возрасте гипотрофия была отмечена у 33,3% человек в 1А подгруппе, в 1Б подгруппе – 9,1% детей, в 2 группе – 13,3%. Статистически значимых отличий между количеством детей с гипотрофией в исследуемых группах выявлено не было.

По заключению педиатра в 12 месяцев СКВ были выявлены следующие патологические состояния (таблица 55):

Таблица 55 – Патологические состояния, выявленные при осмотре педиатра детей исследуемых групп в 12 месяцев СКВ

	IA подгруппа N=12		IB подгруппа N=22		II группа N=45		p 1A-1B, ТКФ	p 1A-2, ТКФ	p 1B-2, ТКФ
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
БЛД	3	25	4	18,2	1	2,2	p>0,05	<b><u>0,026</u></b>	<b><u>0,037</u></b>
Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (срыгивания, колики, запоры)	2	16,7	1	4,5	3	6,7	p>0,05	>0,05	>0,05
Анемия	1	8,3	0	0	2	4,4	p>0,05	>0,05	>0,05

По данным осмотра педиатром детей в 12 месяцев СКВ было выявлено, что дети с БЛД в 1А и 1Б подгруппах статистически значимо чаще встречались по сравнению с группой контроля (2 группа) ( $p=0,026$ ,  $p=0,037$ , соответственно). Статистически значимых различий в остальных выявленных патологических соматических состояний обнаружено не было ( $p>0,05$ ).

Таким образом, у детей 1А подгруппы с врожденным сепсисом чаще отмечалась постнатальная гипотрофия по сравнению с детьми 1Б подгруппы и 2 группы, однако эти изменения были статистически не значимы.

У детей с врожденным сепсисом и врожденной пневмонией статистически значимо чаще выявлялась задержка психомоторного развития в возрасте 3, 6 и 12 скорректированных месяцев по сравнению с детьми группы сравнения. Кроме того, у 2-х детей 1А подгруппы и одного ребенка 1Б подгруппы отмечались такие тяжелые нарушения как порэнцефалия, ПВЛ, глиоз, наружная гидроцефалия, у 2 детей 1А подгруппы и 4 – 1Б подгруппы – судорожный синдром. У детей 2 группы данных изменений не было.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дети с врожденной инфекцией и, особенно с врожденным сепсисом, составляют группу высокого риска по развитию тяжелых неврологических нарушений к 12 месяцам скоррегированного возраста.

#### Глава 4. Обсуждение полученных результатов.

В нашем исследовании при анализе факторов риска развития врожденных инфекций выявлены статистически значимые отличия в результатах патоморфологического исследования плаценты, при котором обнаружено, что воспалительные изменения в виде децудеита в группе матерей, родивших детей с врожденной инфекцией (сепсис, пневмония), а также хориоамнионита в группе детей с врожденным сепсисом, статистически значимо чаще встречаются, чем в группе сравнения ( $p=0,025$ ,  $p=0,04$ ,  $p=0,024$  соответственно), что соответствует имеющимся в литературе данным [32,37]. В исследовании Н.М.Ивахнишиной также показано, что плаценты при недоношенной беременности были инфицированы в 62,8% случаев, что в 1,7 раз превышает этот показатель при доношенной беременности ( $p<0,05$ ) [23].

Установлено, что основным источником при внутриутробном инфицировании является мать ребенка, при этом возбудитель в анте- и/или интранатальный период проникает в организм плода восходящим, трансплацентарным, трансвариальным путями в антенатальный период, либо контактным или аспирационным в интранатальном периоде [5].

Наиболее частым для развития хориоамнионита является восходящий путь, предрасполагающим фоном может быть наличие патологической флоры во влагалище и шейке матки. В нашем исследовании анализ состава микробиоценоза выявил, что в группе матерей детей с врожденным сепсисом статистически значимо чаще высевалась *E.coli*. Анализ результатов отделяемого цервикального канала ПЦР-методом «Фемофлор» не выявил статистически значимых отличий. Мы предполагаем, что невысокая частота обнаружения микроорганизмов в результатах микробиологических исследований в нашем наблюдении может быть обусловлена проводимой антибактериальной терапией матерям перед родами. В 1А подгруппе антибактериальная терапия перед родами проводилась 48,5% женщинам, в 1Б подгруппе – 40,5%, во 2 группе – 30,6% матерей.

Согласно данным литературы, в проведенном метаанализе 11 исследований, включавшим 7428 женщин, показано, что профилактическое назначение

антибактериальных препаратов беременным снижало частоту инфекционной заболеваемости матерей. Кроме того выявлено, что проведение антибактериальной терапии с целью лечения бактериального вагиноза достоверно снижало риск преждевременного разрыва плодных оболочек и частоту преждевременных родов [71].

В нашем исследовании анализ гинекологического здоровья матерей глубоконедоношенных детей показал, что хронические воспалительные заболевания половых органов статистически значимо чаще встречаются в группе детей с врожденным сепсисом по сравнению с контрольной группой ( $p=0,035$ ), что подтверждает имеющиеся в литературе данные. Установлена сильная взаимосвязь между преждевременными родами и наличием хронических воспалительных заболеваний у матери [141].

В настоящее время диагностика врожденных инфекций вызывает большие трудности, особенно у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Диагноз врожденной инфекции основывается на совокупности клинических, лабораторно-инструментальных признаков, выявлении возбудителя на основании бактериологических и молекулярно-генетических методах исследования; а также наличии признаков системного воспалительного ответа.

В нашем исследовании новорожденные с врожденной инфекцией имели более низкую оценку по шкале Апгар. Wójkowska-Mach также указывает, что более низкая оценка по шкале Апгар повышает риск реализации врожденной пневмонии [165].

При оценке состояния по шкале Neomod выявлено статистически значимо более тяжелое состояние на протяжении первых трех суток жизни у детей с врожденной инфекцией (сепсис, пневмония) по сравнению с новорожденными контрольной группы ( $p \leq 0,0005$ ). Использование шкалы Neomod достаточно точно позволяет оценить прогноз у недоношенных детей, а именно более высокая оценка повышает риск смертности в данной группе детей, имеющих полиорганную недостаточность [132]. Neomod-прогностическая шкала, в том числе может быть использована для оценки степени тяжести [118]. Оценка

тяжести у детей с ЭНМТ и ОНМТ трудная задача. Все дети рождаются в тяжелом состоянии, дифференциальный диагноз с врожденной инфекцией вызывает большие трудности. В нашем исследовании мы использовали шкалу Neomod для оценки тяжести детей в первые трое суток жизни.

Для новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с течением врожденной инфекции характерно было наличие полиорганной недостаточности с вовлечением дыхательной, сердечно-сосудистой систем, а также нарушением почечной функции, недостаточностью желез внутренней секреции. В исследовании И.Г.Солдатовой также отмечается, что состояние новорожденных с ранним неонатальным сепсисом характеризуется наличием полиорганной недостаточности с поражением дыхательной и сердечно-сосудистой систем [61]. Согласно литературным данным недостаточность желез внутренней секреции у новорожденных детей, сопровождающаяся гипергликемией, является проявлением стрессовой ситуацией, в том числе обусловленной течением сепсиса [93]. В нашем наблюдении мы также отмечаем более высокие концентрации глюкозы крови в группе детей с врожденной инфекцией, и статистически значимо более частую потребность в коррекции данного состояния с применением инсулинотерапии (актрапид). Потребность в применении инсулинотерапии (актрапид) в группе детей с врожденной инфекцией отмечалась у 30,7% детей, в контрольной группе – у 2,35% ( $p=0,005$ ).

Статистически значимых отличий при анализе нарушений остальных систем органов, а именно: печеночной недостаточности, нарушения перфузии кожи, недостаточности системы гемостаза, признаков недостаточности системы органов пищеварения, а также признаков нарушения функции нервной системы, - в исследуемых группах не отмечалось, что вероятно обусловлено своевременно начатым лечением.

При исследовании клинического анализа крови было отмечено статистически значимо более частое выявление лейкопении, нейтропении повышения нейтрофильного индекса в группе детей с врожденной инфекцией, что, согласно данным литературы [147] может являться признаком септического

процесса. Jiang отмечено, что анемия в раннем неонатальном периоде также может быть одним из ранних признаков врожденного сепсиса [120], что подтверждает результаты нашего исследования.

В нашем наблюдении анализ результатов бактериологического исследования выявил низкий процент положительных результатов исследования (5,6%). Мы считаем, что полученные результаты обусловлены вирулентностью микроорганизмов, маленькими объемами материала, взятого на микробиологическое исследование, а также приемом антибактериальных препаратов матерями перед родами. В исследовании показано, что антибактериальная терапия женщин перед родами может стать причиной ложноотрицательного результата и оказывать влияние на микрофлору новорожденного, затрудняя у него диагностику инфекционного процесса [141].

Вопрос использования СРБ для диагностики врожденных инфекций у новорожденных детей до сих пор остается дискуссионным [86]. В нашем исследовании повышение концентрации СРБ отмечалось у 55,7% новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с врожденной инфекцией. Следует отметить, что, согласно Ishibashi, повышение СРБ выше нормативных значений зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении. В своем исследовании он впервые показал - чем меньше гестационный возраст ребенка и меньше масса тела при рождении, тем менее выражено повышение СРБ [116]. По мнению Dritsakou, СРБ не является корректным диагностическим тестом при диагностике сепсиса у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в связи с недостаточной реактивностью печени у глубоко недоношенных детей вследствие незрелости, в отличие от более зрелых недоношенных и доношенных новорожденных [98].

Нами также показана более высокая частота выявления и степень повышения СРБ у детей с врожденным сепсисом по сравнению с детьми, имеющими признаки врожденной пневмонии. Эти результаты позволяют предполагать зависимость изменений СРБ от степени тяжести и распространенности инфекционного процесса, что подтверждается в работе Kingsmore et al. Авторами было отмечено нарастание СРБ у новорожденных с

течением инфекционного процесса, при этом степень повышения концентрации данного маркера зависела от тяжести бактериальной инфекции. Однако в ходе работы был сделан вывод, что изолированное использование СРБ не обладает достаточной специфичностью для диагностики неонатальных инфекций [121].

Преимущество ПКТ заключается в способности к быстрому нарастанию концентрации уже в течение четырех часов от начала запуска каскада реакций врожденного иммунитета, достигая пика значений через 6-8 часов. Однако референсные интервалы и пороговые значения ПКТ динамичны и, как и в случае СРБ, зависят от гестационного (ГВ) и постконцептуального возраста (ПКВ) возраста ребенка, клинического состояния [132].

Повышение концентрации ПКТ выше нормативных значений отмечалось у большинства новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с врожденным сепсисом и пневмонией. Для данного показателя была характерна более высокая чувствительность. Согласно литературным данным, ПКТ по сравнению с СРБ обладает преимуществом, заключающимся в более быстром взаимодействии с бактериальными токсинами, приводящим к более быстрому нарастанию численного значения данного показателя, что определяет возможность более быстрой диагностики врожденных инфекций у новорожденных [139]. Кроме того, в отличие от СРБ, при таких состояниях новорожденных, как: вирусная инфекция, мекониальная аспирация, гипоксемия, - концентрация ПКТ остается в пределах нормативных значений или повышается незначительно [148]. Согласно данным литературы, для ПКТ, как и для СРБ, характерно физиологическое повышение концентрации в первые 48 часов жизни ребенка. Кроме того, проведение реанимационных мероприятий у новорожденных, а также наличие хориоамнионита у матери, колонизация родовых путей стрептококком группы В, длительный безводный промежуток более 18 часов, могут приводить к нарастанию концентрации ПКТ выше пороговых значений при отсутствии инфекции у новорожденного [148]. Согласно данным мета-анализа чувствительность (Se) ПКТ при диагностике врожденных инфекционных состояний составляет 76% (68–82%) [142], что соответствует полученным нами



результатам (80,3%). Однако в нашем исследовании отмечается более высокая чувствительность ПКТ при врожденном сепсисе (Se-93,1 %), чем при врожденной пневмонии (Se-83,1%), что подтверждает данные о хорошей диагностической способности данного маркера, позволяющей отличить сепсис у новорожденных от других патологических состояний. При этом следует учитывать, что, несмотря на возможность с помощью ПКТ определить тяжесть состояния новорожденных, отмечаются случаи как ложноположительных результатов вне инфекционного процесса, так и ложноотрицательных при его течении [137], что оказывает влияние на значения чувствительности и специфичности данного маркера.

Разработанный способ измерения экспрессии генов, участвующих в иммунном ответе, в клетках буккального эпителия новорожденных имеет ряд преимуществ перед традиционно применяемыми диагностическими методиками. Преимущества заключаются в неинвазивности забора материала, быстроты выполнения исследования (необходимо в среднем 4 ч от момента поступления образца крови в лабораторию до получения результатов), а также отсутствия влияния человеческого фактора на технологический процесс и получаемые результаты степени зрелости иммунной системы новорожденных [29,72]. Представляется перспективным широкое использование метода в будущем с целью осуществления неинвазивного мониторинга за состоянием новорожденных и оценки эффективности проводимой терапии.

В нашем исследовании при анализе в крови детей, родившихся на сроке 25-28 недель гестации, была выявлена тенденция к изменению экспрессии гена TNF $\alpha$ , однако различия не достигли уровня статистической значимости, что возможно связано с недостаточно большим числом наблюдений. В крови детей, родившихся на сроке 29-32 недели гестации, с признаками инфекции было детектировано статистически значимое снижение экспрессии мРНК гена TNF $\alpha$  и повышение – мРНК гена GATA3 по сравнению с детьми с РДС. В исследовании Vokun было показано, что ФНО- $\alpha$  тест обладает умеренной точностью диагноза неонатальный сепсис как с ранними симптомами неонатального сепсиса (чувствительность = 0,66, специфичность = 0,76), так и позднего неонатального

сепсиса (чувствительность = 0,68, специфичность = 0,89) [83]. В исследовании И.В.Никитиной выявлено, что в клетках венозной крови и буккального соскоба у детей с ранним неонатальным сепсисом отмечается снижение экспрессии мРНК гена TNFA по сравнению с детьми с дыхательными нарушениями неинфекционного генеза. Полученные данные могут свидетельствовать либо о врожденной недостаточности иммунной системы, либо служить следствием истощения компонентов врожденного иммунитета в результате течения внутриутробной инфекции [40]. Что касается гена GATA3, отмечено снижение транскрипта в венозной крови по сравнению с пуповинной кровью у поздних недоношенных детей без признаков инфекции [39].

В нашем исследовании в группе детей, родившихся на сроке 25-28 недель гестации, с признаками течения инфекции получено статистически значимое снижение экспрессии мРНК гена IL12A в клетках буккального эпителия по сравнению с группой детей с РДС. В литературе отсутствуют работы с использованием ИЛ12 у новорожденных детей. Существуют исследования, включающие данный показатель воспаления у взрослых. Так в исследовании Rielchermann было показано повышение концентрации ИЛ12 у пациентов с острым бактериальным риносинуситом по сравнению с больными хроническим риносинуситом с полипозом и без полипоза носа [144]. Мы предполагаем, что снижение данного показателя в нашем наблюдении может отражать значительную степень незрелости исследуемой группы детей и/или истощения иммунного ответа вследствие внутриутробного процесса.

В клетках буккального эпителия недоношенных новорожденных, родившихся на сроке 29-32 недели гестации, с признаками инфекционного процесса получены статистически значимые различия в величине экспрессии генов CD68 и RORC2. У взрослых в исследовании Т.Е. Кононовой выявлено достоверное увеличение экспрессии мРНК RORC2 у пациентов с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких по сравнению с группой здоровых доноров [27], отсутствуют данные об исследовании данного показателя у новорожденных детей.

В нашем исследовании было показано, что у детей, матерям которых проводилась гормональная терапия с целью профилактики РДС отмечаются статистически значимо более низкие значения экспрессии гена TNFA. В исследовании Т.В. Бирюковой было выявлено снижение диагностической информативности маркеров системного воспаления в группе детей с ранним неонатальным сепсисом, матерям которых проводилась дородовая профилактика РДС у плода путем применения дексаметазона, что подтверждает угнетающее действие кортикостероидных гормонов на синтез провоспалительных цитокинов [13].

В нашем исследовании дети с врожденным сепсисом и врожденной пневмонией достоверно дольше нуждались в лечении как в условиях ОРИТн ( $p < 0,001$ ), так и общей длительности пребывания в условиях стационара по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Имеющиеся в литературе данные подтверждают полученные нами результаты. Наличие инфекции значительно удлиняет время пребывания в стационаре по сравнению с детьми, не имевшими инфекции [81].

Очень низкая масса тела (ОНМТ) и экстремально низкая масса тела (ЭНМТ) при рождении у детей в раннем возрасте часто сочетается с повышенной заболеваемостью и функциональными нарушениями. В нашем исследовании было показано, что у глубоконедоношенных новорожденных в неонатальном периоде достоверно чаще выявлялось наличие НЭК 1 и 2 стадии, ВЖКЗ, судорожного синдрома, ПВЛ, БЛД.

Перинатальная патология как нервной, так и других функциональных систем организма недоношенного ребенка, характеризуется значительно большей тяжестью, разнообразием и комплексностью нарушений. Недоношенные дети с ОНМТ и ЭНМТ при рождении относятся к группе высокого риска формирования инвалидизирующей патологии и стойких неинвалидизирующих расстройств, что обуславливает необходимость ранней комплексной реабилитации [9,20,31,65,66,74,75].

В нашем наблюдении в 3 месяца СКВ неврологический статус детей с врожденным сепсисом достоверно реже соответствовал нормативным возрастным показателям, чем у детей контрольной группы. Синдром мышечной дистонии и судорожный синдром статистически значимо чаще отмечался у детей с врожденной пневмонией по сравнению с детьми контрольной группы. Изменения по данным нейросонографии в виде вентрикулодилатации также статистически значимо чаще отмечались у детей с врожденной пневмонией по сравнению с детьми контрольной группы; незрелость структур головного мозга была статистически значимо выше у детей с врожденным сепсисом по сравнению с детьми с врожденной пневмонией. В исследовании Н.В. Руденко также отмечается, что для детей с ЭНМТ при рождении характерна морфофункциональная незрелость центральной нервной системы в виде незрелости структур головного мозга [52], что подтверждает данные нашего исследования. Остальные изменения, выявленные в результате нейросонографии были статистически не значимы. Статистически значимых различий массоростовых показателей между указанными группами детей выявлено не было. Физическое развитие большинства детей в 3 месяца СКВ соответствовало возрасту. Среди обследованных детей в данном возрасте гипотрофия была отмечена у 41,7% человек в группе с врожденным сепсисом, в группе с врожденной пневмонией – 36,4% детей, в контрольной группе – 31,1%. Статистически значимых различий между количеством детей с гипотрофией в исследуемых группах выявлено не было. В исследовании Э.Н. Ахмадеевой показано, что 106 недоношенных детей, перенесших реанимацию и интенсивную терапию в раннем неонатальном периоде, в первый год жизни имели замедленную прибавку массы тела, отставанием в показателях роста, окружности головы и груди в сравнении с контрольной группой доношенных детей [6]. Нами показано, что в 3, 6, 12 месяцев СКВ у детей с врожденным сепсисом и врожденной пневмонией статистически значимо чаще было обнаружено наличие бронхолегочной дисплазии (БЛД) по сравнению с детьми контрольной группы. В работах зарубежных авторов также отмечается, что бронхолегочная дисплазия

встречается у 6,7-49% детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 граммов [90,108]. Статистически значимых отличий функциональных состояний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и анемии в сравниваемых группах выявлено не было.

В 6 месяцев СКВ выявлено, что неврологический статус детей с врожденным сепсисом статистически значимо реже соответствовал нормативным возрастным показателям, чем в контрольной группе детей. В исследовании О.В. Лебедевой было выявлено, что динамика психомоторного развития у глубоко недоношенных новорожденных характеризовалась медленным нарастанием навыков в первые полгода фактического возраста [33]. Синдром мышечной дистонии и судорожный синдром, как и в 3 месяца СКВ, статистически значимо чаще отмечался у детей с врожденной пневмонией по сравнению с детьми контрольной группы. Изменения по данным нейросонографии в виде незрелости структур головного мозга была статистически значимо чаще у детей с врожденным сепсисом по сравнению с детьми с врожденной пневмонией и контрольной групп, Порэнцефалия статистически значимо чаще обнаруживалась у детей с врожденным сепсисом по сравнению с детьми группы контроля ( $p=0,04$ , ТКФ). Остальные изменения, выявленные по результатам нейросонографии, были статистически не значимы.

В 6 месяцев СКВ и проведенная оценка физического развития показала отсутствие статистически значимых различий массо-ростовых показателей между указанными группами детей.

Физическое развитие большинства детей в возрасте 6 месяцев СКВ соответствовало возрасту. Среди обследованных детей в данном возрасте гипотрофия была отмечена у 41,7% человек в 1 группе, во 2 группе – 22,7% детей, в 3 группе – 22,2%. Статистически значимых различий между количеством детей с гипотрофией в исследуемых группах выявлено не было.

В возрасте 6 месяцев СКВ статистически значимых различий, кроме БЛД, в остальных выявленных патологических соматических состояний выявлено не было.

Согласно результатам неврологической оценки детей в 12 месяцев СКВ было выявлено, что неврологический статус детей 1Б подгруппы достоверно реже соответствуют нормативным возрастным показателям, чем у детей 2 группы. В 1Б подгруппе статистически значимо чаще выявлялся судорожный синдром по сравнению с контрольной группой. В 1А и 1Б подгруппах статистически значимо чаще отмечалась задержка психомоторного развития. Изменения по данным нейросонографии в виде порэнцефалии статистически значимо чаще отмечались у детей 1А подгруппы по сравнению с детьми 2 группы. Остальные изменения, выявленные в результате нейросонографии, были статистически не значимы.

По данным МРТ-исследования в 1А подгруппе детей статистически значимо чаще, чем во 2 группе была выявлена вентрикуломегалия.

Статистически значимых различий массо-ростовых показателей между указанными группами детей выявлено не было.

Физическое развитие большинства детей в 12 месяцев СКВ соответствовало возрасту. Среди обследованных детей в данном возрасте гипотрофия была отмечена у 33,3% человек в 1А подгруппе, в 1Б подгруппе – 9,1% детей, во 2 группе – 13,3%. Статистически значимых различий между количеством детей с гипотрофией в исследуемых группах выявлено не было.

Статистически значимых различий в обнаруженных патологических соматических состояний, кроме БЛД, выявлено не было.

Таким образом, у детей 1А подгруппы с врожденным сепсисом чаще отмечалась постнатальная гипотрофия по сравнению с детьми 1Б подгруппы и 2 группы, однако эти изменения были статистически не значимы, что соответствует литературным данным [21]. В исследовании Г.А. Алямовской показано, что дети с удовлетворительными массо-ростовыми показателями к 40-й неделе постконцептуального возраста имели высокие темпы прироста показателей физического развития на протяжении всего первого года жизни. У большинства детей с показателями физического развития менее 10-й центили сохранялась задержка физического развития до 12 месяцев скорректированного возраста [3].

У детей с врожденным сепсисом и врожденной пневмонией статистически значимо чаще выявлялась задержка психомоторного развития в возрасте 3, 6 и 12 скорректированных месяцев по сравнению с детьми группы сравнения. Кроме того, у 2-х детей 1А подгруппы и одного ребенка 1Б подгруппы отмечались такие тяжелые нарушения как порэнцефалия, ПВЛ, глиоз, наружная гидроцефалия, у 2 детей 1А подгруппы и 4 – 1Б подгруппы – судорожный синдром. У детей 2 группы данных изменений не было. В исследовании О.М. Филькиной также показано, что глубоконедоношенные дети в возрасте 1 года жизни имели глубокую задержку психомоторного развития по сравнению с доношенными детьми [66].

**Выводы.**

1. Наиболее значимыми факторами риска развития врожденных пневмонии и сепсиса со стороны матери являются воспалительные заболевания половых органов (46,9%), воспалительные изменения последа в виде децидуита и хориамнионита (72,6%), а также хроническая артериальная гипертензия (66,7%), приводящая в 44% случаев к преэклампсии.
2. При врожденном сепсисе у всех детей выявлялись тяжелые дыхательные нарушения в сочетании с артериальной гипотензией (81,8%), острым почечным повреждением (63,6%), геморрагическим синдромом (51,5%), метаболическим ацидозом (100%), гипергликемией (75%), и гиперлактатемией (60,6%). При врожденной пневмонии отмечались дыхательные нарушения в сочетании с артериальной гипотензией (25%), геморрагическим синдромом (22,7%), острым почечным поражением (25%), метаболическим ацидозом (30,5%), гиперлактатемией (34,1%) и гипергликемией (36,4%).
3. У детей с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 48-72 часов жизни ПКТ является высокочувствительным маркером врожденного сепсиса (Se-93,1%) и врожденной пневмонии (Se-83,8%). Степень повышения ПКТ статистически значимо выше при врожденном сепсисе по сравнению с пневмонией. Установлена низкая чувствительность СРБ как при врожденном сепсисе (Se-63%) так и при врожденной пневмонии (Se-51,2%). Выявлена значимая положительная корреляция между одновременным повышением ПКТ и СРБ в возрасте 48-72 часов жизни и тяжестью состояния по шкале Неомод, степенью сердечно-легочной недостаточности и выраженностью метаболических нарушений.
4. У детей с ЭНМТ и ОНМТ с врожденной пневмонией и сепсисом в первые сутки жизни выявлен низкий уровень экспрессии провоспалительных цитокинов (IL12A, TNF $\alpha$ ), повышение транскрипционных факторов (*GATA3*, *RORC2*) и трансмембранного гликопротеина (*CD68*). Уровень TNF $\alpha$  в крови был статистически значимо ниже у тех детей с врожденными



пневмонией и сепсисом, матери которых получили курс профилактики РДС дексаметазоном перед родами. Создана математическая модель, позволяющая на основании оценки уровня экспрессии генов IL12A, GATA3 и RORC2 в буккальном эпителии новорожденных в возрасте первых суток жизни, а также массы тела при рождении, с высокой чувствительностью 86%, и специфичностью 74% диагностировать врожденные пневмонию и сепсис.

5. У новорожденных детей с врожденным сепсисом и пневмонией в неонатальном периоде статистически значимо чаще отмечалось развитие некротизирующего энтероколита 1 и 2 степени (31,2%), геморрагических поражений ЦНС (ВЖК 3 степени) (6,5%), судорожного синдрома (20,8%).
6. У детей с врожденным сепсисом и врожденной пневмонией статистически значимо чаще выявлялась задержка психомоторного развития в возрасте 3, 6 и 12 скорректированных месяцев. Показатели физического развития в течение первого скорректированного года не отличались у детей с врожденными пневмонией, сепсисом и группой контроля.

### **Практические рекомендации.**

1. Для оценки вероятного развития врожденных пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении необходимо учитывать наличие воспалительных заболеваний половых органов матерей, признаки децудеита и хориамнионита при патоморфологическом исследовании последа, а также наличие признаков преэклампсии.
2. У детей с ЭНМТ и ОНМТ наличие тяжелых дыхательных нарушений наряду с другими признаками полиорганной недостаточности служит показанием для лабораторного и инструментального обследования с целью исключения врожденных пневмонии и сепсиса.
3. У новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 48-72 часов жизни методом выбора для диагностики врожденного сепсиса и врожденной пневмонии является ПКТ тест.
4. Сочетанная оценка экспрессии генов IL12A, GATA3 и RORC2 в буккальном эпителии в возрасте первых суток жизни с учетом массы тела при рождении является информативным и неинвазивным методом диагностики врожденных пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ.
5. Дети с ЭНМТ и ОНМТ с врожденными пневмонией и сепсисом составляют группу высокого риска по развитию НЭК 1 и 2 степени, тяжелых геморрагических поражений ЦНС (ВЖК 3 степени), а также неврологических дефицитов в течение первого года жизни, что необходимо учитывать при катамнестическом наблюдении.

**Список сокращений**

АДср.	Артериальное давление среднее
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	Активированное частичное тромбиновое время
АФК	Активные формы кислорода
БЛД	Бронхолегочная дисплазия
ВПГ	Вирус простого герпеса
ВЧОВЛ	Высокочастотная осцилляционная вентиляция легких
ГВ	Гестационный возраст
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЦП	Детский церебральный паралич
ВЕ	Дефицит оснований
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИФН	Интерферон
ИЛ	Интерлейкин
КОС	Кислотно-основное состояние
МНО	Международное нормализованное отношение
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НИ	Нейтрофильный индекс
НСГ	Нейросонография
НЭК	Некротизирующий энтероколит
ОНМТ	Очень низкая масса тела
ОПНиНД	Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ПВЛ	Перивентрикулярная лейкомаляция
ПКТ	Прокальцитонин
ПОН	Полиорганная недостаточность
ПТИ	Протромбиновый индекс

ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РДС	Респираторный дистресс-синдром
СКВ	Скоррегированный возраст
СПОН	Синдром полиорганной недостаточности
СРБ	С-реактивный белок
ССВО	Синдром системного воспалительного ответа
Sp	Специфичность
СРАР	Постоянное положительное давление в дыхательных путях
ССВО	Синдром системного воспалительного ответа
СФВО	Системный фетальный воспалительный ответ
с/ж	сутки жизни
ФГБУ НМИЦ	Федеральное государственное бюджетное учреждение
АГиП	Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФНО-а	Фактор некроза опухоли альфа
ЦМВ	Цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	Центральная нервная система
Se	Чувствительность
ЭНМТ	Экстремально низкая масса тела

**Список литературы**

1. Абаев, Ю.К. Воспалительные заболевания новорожденных / Ю.К. Абаев // Ростов-на-Дону, Феникс. - 2007. - С.51-55.
2. Аксенов, А.Н. Диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде / А.Н. Аксенов, И.И. Бочарова, Н.Ф. Башакин // Русский медицинский журнал. - 2015. -№1(23). - С.36-39.
3. Алямовская, Г.А. Особенности физического развития глубоконедоношенных детей на первом году жизни. / Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, Е.В. Сахарова // Вестник современной клинической медицины.- Казань. - 2013. - №6. - С. 6-14.
4. Антонов, А.Г. Внутриутробная пневмония (Критерии диагностики и стандарты лечения) / А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Методические рекомендации. - Москва, 1997. - С. 3-6.
5. Арестова, И.М. Диагностика, лечение и профилактика некоторых инфекций, специфичных для перинатального периода. Особенности подготовки к беременности / И.М. Арестова., И.М. Киселева и соавт. // Охрана материнства и детства. - 2015. -№1(25). - С. 41-51.
6. Ахмадеева, Э.Н. Влияние неонатальной реанимации на соматический статус и психомоторное развитие недоношенных детей, перенесших критические состояния / Э.Н. Ахмадеева и соавт. // Вестник современной клинической медицины. - 2013. - №1. - С. 21-25
7. Бадалян, Л.О. Детская неврология / Л.О. Бадалян // МЕДпресс-информ.- Москва, 2001. - 607с.
8. Баранов, А. А. и др. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом / А.А. Баранов и др. // ПедиатрЪ.- Москва, 2014. - 84 с.
9. Барашнев, Ю. И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев // Триада-Х.- Москва, 2001. - 649 с.
10. Барсук, А.В. Особенности экспрессии CD68 в тканевом воспалительном инфильтрате поджелудочной железы при остром панкреатите / А.В. Барсук,

- А.А. Славинский // Успехи современного естествознания. - 2013. - №2. - С. 106-109.
11. Башмакова, М.А. Микробиологические исследования в диагностике репродуктивно значимых инфекций / М.А. Башмакова, А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2004. - №1. - С. 16-22.
  12. Бениова, С.Н. Механизмы иммунной адаптации у новорожденных детей при внутриутробных пневмониях / С.Н. Бениова, М.С. Полякова, О.В. Невмержицкая // Медицинская иммунология. - 2008. - №4-5. - С.473-476.
  13. Бирюкова Т.В. Иммунопатогенетические подходы к дифференциальной диагностике и лечению бактериальных инфекций у новорожденных детей различного гестационного возраста: автореф. дисс. ...канд.мед.наук: 14.00.09 / Бирюкова Татьяна Викторовна. - Москва, 2008. - 27 с.
  14. Боровкова, Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода / Е.И. Боровкова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2005. - №56. - С. 12-17.
  15. Васильева, Г.И. Кооперативное взаимодействие моно и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно и нейтрофилокинами / Г.И. Васильева, И.А. Иванова, С.Ю. Тюкавкина // Иммунология. - 2000. - № 5. - С.11-17.
  16. Виноградова, Е.Е., Внутриутробные инфекции у новорожденных / Е.Е. Виноградова, А.Г. Рывкина.- Иваново, 2007. - 106с.
  17. Виноградова, И.В. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела / И.В. Виноградова, М.В. Краснов, Н.Н. Иванова // Современные технологии в медицине.- 2009. - №2. - С.82-86.
  18. Воробьев, А.А. Иммунология и аллергология / А.А. Воробьев, А.В.Быков, А.В. Караулова // Практическая медицина.- Москва, 2006. - 232 с.
  19. Давыдова, Ю.В. Профилактика перинатальных инфекций и их последствий / Ю.В. Давыдова // Репродуктивная эндокринология.- 2013. - №3. - С.17-35.

20. Демьянова, Т.Г. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни/ Т.Г.Демьянова, Л.Я. Григорьянц, Т.Г. Авдеева, А.Г. Румянцев // Медпрактика-М.- Москва, 2006. - 148 с.
21. Дмитриев, А.В. Особенности развития и формирование сочетанной патологии у детей первого года жизни, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой / А.В. Дмитриев // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. - 2015. - №4. С.16-20.
22. Занько, А.С. Инфекции специфичные для перинатального периода (внутриутробные инфекции): распространенность, этиопатогенез и диагностика / А.С. Занько, И.М. Арестова, Г.К. Баркун // Охрана материнства и детства. - 2011.- №2.- С.15-25.
23. Ивахнишина, Н.М. Инфицированность плаценты при невынашивании беременности / Н.М. Ивахнишина, О.В. Кожарская, О.В. Астровская, Е.Б. Наговицина, М.А. Власова, Е.М. Мурая, С.В. Супрун // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2015. - №56. - С. 88-93.
24. Ионов, О.В. Дыхательные расстройства у новорожденных / О.В. Ионов, А.В. Мостовой, Д.Ю. Овсянников // Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. / под ред. акад. РАМН Н.Н.Володина. - Москва, ГЕОТАР-Медиа. - 2013.- 896с.
25. Исенова, С.Ш. Клиническая значимость бактериального вагиноза (литературный обзор) / С.Ш. Исенова, З.А. Датхаева, Н.Ю. Пак, С.Б. Рахимова, А.Р. Сатанова // Вестник КазНМУ. - 2014. - №4.- С. 9-13.
26. Клиточенко, Г.В. Клиника и диагностика детского церебрального паралича / Г.В. Клиточенко, Н.Л. Тонконоженко, П.С. Кривоножкина, Н.В. Малюжинская // Лекарственный вестник. - 2015.- №1(57). - Том 9.- С. 21-25.
27. Кононова, Т.Е. Экспрессия мРНК транскрипционных факторов RORC2 и FoxP3 в лимфоцитах у больных туберкулезом легких / Т.Е. Кононова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий, Е.Г. Чурина, П.А. Захарова // Цитология. - 2015. - №1.- С.56-61.

28. Косенкова, Е.Г. Инфекции специфичные для перинатального периода (внутриутробные инфекции): распространенность, этиопатогенез и диагностика / Е.Г. Косенкова, И.М. Лысенко, Л.Н. Журавлева // Охрана материнства и детства. - 2011. - №2. - С. 24-29.
29. Кузьмин, В.Н. Значение полиморфизма и экспрессии генов цитокинов в прогнозировании риска преждевременных родов / В.Н. Кузьмин, Г.А. Мурриева // Лечащий врач. - 2013. - № 11. - С. 26-29.
30. Кучеров, Ю.И. Лабораторные маркеры ранней диагностики неонатального сепсиса / Ю.И. Кучеров, Ю.В. Жиркова, Л.И. Чеботаева // Анестезиология и реаниматология. - 2015. - №3. С.28-33.
31. Кушнир С.М. Показатели качества жизни детей младенческого возраста, родившихся в критическом состоянии / С.М. Кушнир, Н.И. Кулакова, Л.К. Антонова, А.Н. Малинин, М.А. Попова // Вопросы современной педиатрии. - 2010. - № 2. - С. 20–22.
32. Лазарева, Г.А. Восходящее инфицирование как причина преждевременных родов / Г.А.Лазарева, Т.В. Ведощенко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. - 2013.- №25. С. 15-22.
33. Лебедева, О.В. Особенности развития и состояния здоровья на первом году жизни глубоко недоношенных новорожденных / О.В. Лебедева, Г.О. Неврюзина, О.В. Фролова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2011. - № 4 (20). - С. 102– 108.
34. Лобзин, Ю.В. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю.В. Лобзин, В.В. Васильев, Н.В. Скрипченко, В.В. Иванова, И.В. Бабаченко, И.Г. Техова // Журнал инфектологии. - 2010. - Том 2. - №2. - С.14-24.
35. Любимова, М.А. Течение раннего неонатального периода у новорожденных детей от матерей с гнойно-воспалительными изменениями в плаценте / М.А. Любимова, Е.В. Дунаева Н.А. Беляева // Бюллетень медицинских интернет-конференций.- 2014.- №4.- С.320-321.
36. Максимович, О.Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов / О.Н. Максимович, Н.В.



- Протопопова, В.П. Ильин // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2006. - №3(49). - С. 207-212.
37. Наговицина, Е.Б. Результаты диагностики внутриутробных и перинатальных инфекций у недоношенных маловесных детей / Е.Б.Наговицина, М.А. Власова, Н.М. Ивахнишина, С.В. Супрун, С.Г. Дудукалов, В.П. Каргин // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2014. - № 54. - С. 87-91.
38. Немкова, С. А. // Практика педиатра. - 2014. - С. 28–32.
39. Непша, О.С. Сравнение профиля экспрессии мРНК генов, участвующих в иммунном ответе, в пуповинной и венозной крови новорожденных первых суток жизни / О.С. Непша, И.В. Никитина, А.Е. Донников, А.А. Быстрицкий, С.М. Муллабаева, С.В. Павлович, Н.В. Александрова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2015. - №12. - С.764-767.
40. Никитина, И.В. Современные возможности молекулярно-генетических методов в диагностике раннего неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных / И.В. Никитина, О.С. Непша, А.Е. Донников, Д.Ю. Трофимов, О.В. Милая, А.В. Дегтярева, О.В. Ионов, В.В. Зубков, Д.Н. Дегтярев // Акушерство и гинекология. - 2016. - №12.- С.106-113.
41. Николаева, И. В. Стрептококковая инфекция группы В у новорожденных и грудных детей / И. В. Николаева // Лечащий врач. - 2012. - № 1. - С. 36-39.
42. Николаева, И.В. Стафилококковые инфекции в педиатрии / И.В. Николаева, В.А. Анохин // Практическая медицина. - 2010. - №1 (40). – С. 24-27.
43. Новикова, В.А. Нерешенные вопросы преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек / В.А. Новикова, Г.А. Пенжоян, Е.В. Рыбалка, С.Р. Аутлева, И.Б. Васина, К.В. Филина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - №4. - С. 25-30.
44. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: вопросы терминологии и классификации / Д.Ю. Овсянников, И.В. Давыдова // Российский педиатрический журнал. - 2008. - №2. - С.18-23.

45. Овсянников, Д.Ю. Роль инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией / Д.Ю. Овсянников // Детские инфекции. – 2009. - №1. - С. 11-16.
46. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия в стадии хронической болезни у детей грудного и раннего возраста / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева, Э.Г. Зайцева // Педиатрия. - 2007. -Т.86, № 4. - С. 35-42.
47. Петрухин, А.С. Факторы риска и ранние проявления отдельных форм детского церебрального паралича в различном гестационном возрасте / А.С. Петрухин, Н.С. Созаева // Казанский медицинский журнал. - 2010. - Т.91. - №2. - С.180-186.
48. Полин, Р. Секреты неонатологии и перинатологии / Р. Полин, А. Спитцер // Издательство Биом. - Москва. - 2011. - 391 с.
49. Попова О.В. Клиника, диагностика и лечение внутриутробных (TORCH) инфекций новорожденных и детей первого года жизни / О.В. Попова // Учебно-методическое пособие БелМАПО. - Минск. - 2006. -25 с.
50. Протопопова, Н.В. Современный взгляд на проблему преждевременных родов / Н.В. Протопопова, М.А. Шапошникова // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - №3. - С.28-33.
51. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // МедиаСфера. - Москва. - 2002. - 312с.
52. Руденко, Н.В. Состояние здоровья недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Н.В. Руденко, С.Н. Бениова // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2012. - №3. - С.34-36.
53. Савельева, Г.М. Проблема преждевременных родов в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, О.Б. Панина, М.М. Астраханцева, Д.С. Спиридонов // Российский медицинский журнал. -2014. - №5. - С.4-8.
54. Самсыгина, Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. - 2012. - Том 91. - №3. - 32-37.

55. Самсыгина, Г. А. Микробная контаминация плода и новорожденного / Г.А.Самсыгина // Тезисы докладов Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Внутриутробные инфекции плода и новорожденного». - Саратов. - 2000. - С. 141.
56. Самсыгина, Г.А. Сепсис. / Г.А. Самсыгина, Г.А., Н.П. Шабалов, М.В. Дегтярева // Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. / под ред. акад. РАМН Н.Н.Володина. – Москва, ГЕОТАР-Медиа. - 2013. – 896 с.
57. Семенова, К. А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом / К.А. Семенова // Москва. - 2007. - 612 с.
58. Сергеева, В.А. Роль фетального воспалительного ответа в формировании полиорганной недостаточности у новорождённых / В.А. Сергеева, С.Н. Нестеренко, Н.П. Шабалов, Ю.С. Александрович // Анестезиология и реаниматология. - 2010. - №1. - С. 30-34.
59. Серебрякова, Е.Н. Использование шкалы Neomod для оценки тяжести состояния новорожденных с полиорганной недостаточностью / Е.Н. Серебрякова, Д.К. Волосников // Вопросы практической педиатрии. - 2010. - Том 5. - №5. - С.37-39.
60. Сидорова, И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода: учебное пособие / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. - МЕДпресс-информ. - Москва. - 2012. - 160с.
61. Солдатова, И.Г. Клинические и иммунопатогенетические особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка клинико-экономической эффективности иммунозаместительной терапии / И.Г. Солдатова, Л.Л. Панкратьева, М.В. Дегтярева, В.В. Омеляновский, М.В. Авксентьева, Н.Д. Свешникова, Ф.М. Цфасман, Т.В. Кулинчик, Е.В. Деркач // Вопросы современной педиатрии. - 2011. - Том 10. - №6. - С.52-61.
62. Старевская, С.В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клинико-рентгенологические особенности различной степени

- тяжести заболевания): автореф. дисс. ... канд.мед.наук: 14.00.09 / Старевская Светлана Валерьевна. - Санкт-Петербург, 2001.-21 с.
63. Терехова, И.Г. Спорные вопросы медико-статистического учета внутриутробных инфекций / И.Г. Терехова, М.Г. Дарьина, К.Н. Мовчан, Н.М. Хрусталева, Ю.В. Горелик, К.И. Русакевич // Журнал инфектологии. – 2014. - Том 6. - №4. - С.69-72.
64. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы // Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. - № 12. - С.3-10.
65. Филькина, О. М. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия у детей: клиника, прогнозирование, диагностика, профилактика и коррекция, соматическое здоровье / О.М. Филькина // Иваново. - 2007. - 240 с.
66. Филькина, О.М. Особенности состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни / О.М. Филькина, О.Г. Андреюк, Н.В. Долотова, Е.А. Воробьева // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. - Том 2.- №3. - С. 18-21.
67. Фофанова, И.Ю. Некоторые вопросы патогенеза внутриутробных инфекций / И.Ю. Фофанова //Лечащий врач. - 2004. - №10. - С. 8-12.
68. Хаертынов, Х.С. Патопфизиология неонатального сепсиса / Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, С.В. Бойчук // Вестник современной клинической медицины. - 2014. - Том 7. - №6. - С.97-104.
69. Хаертынов, Х.С. Особенности иммунитета у новорожденных детей с локализованными и генерализованными формами бактериальной инфекции / Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, И.Г. Мустафин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - Том №60. - №5 . С 28-33.
70. Холичев, Д.А. Системный воспалительный ответ у новорожденных с поражением центральной нервной системы / Д.А.Холичев, В.С. Ступак, В.А. Филонов, Н.В. Фирсова, З.Н. Ерохова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - №3.- С.29-33.

71. Хофмейр, Д.Ю. Кокрановское руководство: беременность и роды / Д.Ю. Хофмейр, Д.П. Нейлсон, З. Алфиревич // Под общ.ред. Г.Т. Сухих. - Логосфера. - Москва. - 2010. - 440 с.
72. Юров, И.Ю. Биоинформатическая технология оценки функциональных последствий геномных вариаций / И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, М.А. Зеленова, К.С. Васин, Ю.Б. Юров // Фундаментальные исследования. - 2015. - №2 (часть 19) - С. 4209-4214.
73. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник. / А.А.Ярилин. - ГЕОТАР-Медиа. - Москва. - 2010. - 752 с.
74. Яцк, Г.В. Этапная реабилитация новорожденных детей с перинатальной патологией - профилактика отсроченных нарушений здоровья подростков / Г.В.Яцк, А.А. Степанов, Е.П. Бомбардинова // Российский педиатрический журнал. - 2007. - № 2. - С. 33-35.
75. Яцк, Г. В. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей // Г.В. Яцк. - Педагогика-Пресс. - Москва. - 2002. - 96 с.
76. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists // Obstet Gynecol. - 2007. Vol. 109(4). - P. 1007-1019.
77. Abdelrhim, H. Treatment for early-onset neonatal sepsis / H. Abdelrhim, P.A. Heaton, C. Routley, S.P. Paul // Nurs Times. - 2014. - № 110(14): 24-5.
78. Afroza, S. Neonatal sepsis-- a global problem: an overview / S.Afroza // Mymensingh Med J. - 2006. - Vol. 15(1). - P. 108-114.
79. Allin M., Rooney M., Griffiths T. et al. Neurological abnormalities in young adults born preterm / M. Allin, M. Rooney, T. Griffiths, M. Cuddy, J. Wyatt, L. Rifkin, R. Murray // J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2006. - Vol.77(4). - P. 495-499.
80. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management / A.R. Bedford Russell, R. Kumar // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. - 2015. - Vol. 100(4). - P. 350-354.

81. Boghossian, N.S. Page GP, Bell EF, Stoll BJ. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births / N.S. Boghossian, G.P. Page, E.F. Bell, B.J. Stoll, J.C. Murray, C.M. Cotten, S. Shankaran, M.C. Walsh, A.R. Laptook, N.S. Newman, E.C. Hale, S.A. McDonald, A. Das, R.D. Higgins // *J Pediatr.* - 2013. – Vol. 162(6). - P. 1120-1124.
82. Bokun, Lv. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  as a Diagnostic Marker for Neonatal Sepsis: a Meta-Analysis / L.V. Bokun, J. Huang, H. Yuan, W. Yan, G. Hu, J. Wang // *The Scientific World Journal.* - 2014. - Article ID 471463, 14 pages.
83. Bonandino, W.A. Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants / W.A. Bonandino // *Pediatr.Infect.Dis.J.* - 2003. - Vol.12. - P. 111-114.
84. Bonetti, L. The role of fetal autopsy and placental examination in the causes of fetal death: a retrospective study of 132 cases of stillbirths / L. Bonetti, P. Ferrari, N. Trani, L. Maccio, S. Laura, S. Giuliana, F. Facchinetti, F. Rivasi // *Arch Gynecol Obstet.* - 2011 -Vol. 283(2). - P. 231-41.
85. Capoccia, R. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and adverse pregnancy outcomes / R. Capoccia, G. Greub, D. Baud // *Current Opinion Infectious Diseases.* - 2013. - Vol. 26 (3). - P. 231-240.
86. Chiesa, C. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period / C. Chiesa, F. Natale, R. Pascone, J.F. Osborn, L. Pacifico, E. Bonci, M. De Curtis // *Clin Chim Acta.* – 2011. - Vol. 412 (11-12). - P. 1053-1059.
87. Chiesa, C. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection / C. Chiesa, G. Pellegrini, A. Panero, J.F. Osborn, F. Signore, M. Assumma, L. Pacifico // *Clin Chem.* - 2003. - Vol. 49(1). - P. 60-68.
88. Choi, SJ. The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth / S.J. Choi, S.D. Park, I.H. Jang, Y. Uh, A. Lee // *Ann Lab Med.* - 2012. - Vol. 32(3). P.194-200.

89. Christensen, R.D. The CBC: reference ranges for neonates / R.D. Christensen, E. Henry, J. Jopling, S.E. Weidmeier // *Semin. Perinatol.* - 2009. - Vol. 33 (1). - P. 3-11.
90. Cooke, R.J. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infants. Importance of growth for health and development / R.J. Cooke, A. Lucas, M. Makrides, E. Ziegler // *Nestle Nutr.Inst.Workshop Ser Pediatr Program.* - 2010. - Vol.65. - P. 85-98.
91. Cortese, F. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review // F. Cortese, P. Scicchitano, M. Gesualdo, A. Filaninno, E. De Giorgi, F. Schettini, N. Laforgia, M.M. Ciccone // *Pediatr Neonatol.* - 2016. – Vol. 57(4). - P.265-73.
92. Davis, J.M. Bronchopulmonary dysplasia / J.M. Davis, W.N. Rosenfeld, M.G. MacDonald, M.K. Seshia, M.D. Mullert // *Avery's Neonatology.* - 2005. - 6<sup>th</sup> Ed. - P.578-599.
93. Decaro, M.H. Hyperglycaemia in preterm neonates: what to know, what to do / M.H. Decaro, N.E. Vain // *Early Hum Dev.* - 2011. - Vol. 87. - P.19-22.
94. Desale, M. Ending preventable maternal and newborn deaths due to infection / M. Desale, J. Thinkhamrop, P. Lumbiganon, S. Qazi, J. Anderson // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* - 2016. - Vol. 36. - P. 116-130.
95. Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. - 2000. - <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
96. DiGiulio, D. Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age fetuses / D. DiGiulio, M.T. Gervasi, R. Romero, E. Vaisbuch, S. Mazaki-Tovi, J.P. Kusanovic, K.S. Seok, R. Gómez, P. Mittal, F. Gotsch, T. Chaiworapongsa, E. Oyarzún, C.J. Kim, D.A. Relman // *J Perinat Med.* - 2010. - Vol. 38(5). - P. 495-502.
97. Donati, L. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy / L. Donati, A. Di Vico, M. Nucci, L. Quagliozi, T. Spagnuolo, A. Labianca, M. Bracaglia, F. Ianniello, A. Caruso, G. Paradisi // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* - 2010. – Vol.281( 4). - P. 589-600.

98. Dritsakou, K. CRP levels in extremely low birth weight (ELBW) septic infants / K. Dritsakou, G. Liosis, M. Gioni, E. Glynou, K. Avdeliodi, K. Papagaroufalis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2015. - Vol. 28(2). - P. 237-239.
99. Du Clos, TW. Function of C-reactive protein / T.W. Du Clos // *Ann Med.* - 2000. - Vol. 32(4). - P. 274-278.
100. Duke, T. Neonatal pneumonia in developing countries / T. Duke // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* - 2005. - Vol. 90(3). P. 211-219.
101. Fanaroff, A.A. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network / A.A. Fanaroff, S.B. Korones, L.L. Wright, J. Verter, R.L. Poland, C.R. Bauer, J.E. Tyson, J.B. Philips, W. Edwards, J.F. Lucey, C.S. Catz, S. Shankaran, W. Oh // *Pediatr Infect Dis J.* - 1998. - Vol.17(7). - P.593-598.
102. Finer, N.N. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infant / N.N. Finer, W.A. Carlo, M.C. Walsh, W. Rich, M.G. Gantz, A.R. Laptook, B.A. Yoder, R.G. Faix, A. Das, W.K. Poole, E.F. Donovan, N.S. Newman, N. Ambalavanan, I.D. Frantz, S. Buchter, P.J. Sánchez, K.A. Kennedy, N. Laroia, B.B. Poindexter, C.M. Cotton, K.P. Van Meurs, S. Duara, V. Narendran, B.G. Sood, T.M. O'Shea, E.F. Bell, V. Bhandari, K.L. Watterberg, R.D. Higgins // *N Engl J Med.* - 2010. - Vol.362(21). - P. 1970-9.
103. Gardner, S.L. Sepsis in the neonate / S.L. Gardner // *Crit Care Nurs Clin North Am.* - 2009. - Vol. 21(1). - P. 121-141.
104. Getinskaya, M. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants / M. Cetinkaya, H. Ozkan, N. Köksal, S. Celebi, M. Hacimustafaoğlu // *J. Perinatol.* - 2009. - Vol. 29(3). - P. 225-231.
105. Gibson, C.S. Antenatal causes of cerebral palsy: associations between inherited thrombophilias, viral and bacterial infection, and inherited susceptibility to infection / C.S. Gibson, A.H. MacLennan, P.N. Goldwater, G.A. Dekker // *Obstet Gynecol Surv.* - 2003. - Vol. 58(3). - P. 209-220.



106. Goldenberg, R.L. Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero // *Lancet*. - 2008. - Vol.371. P. 75-84.
107. Gulin, E. Histological Chorioamnionitis: effects on premature delivery and neonatal prognosis / G.Erdemir, N. Kultursay, S. Calkavur, O. Zekioglu, O.A. Koroglu, B. Cakmak, M. Yalaz, M. Akisu, S. Sagol // *Pediatrics and Neonatology*. - 2013. - Vol. 54(4). - P. 267-274.
108. Hans, D.M. Nutrition practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutritional survey // D.M. Hans, M. Pylipov, J.D. Long et all. // *Pediatrics*. – 2009. - Vol.123(1). - P. 51-57.
109. Harding, D. Is interleukin-6-174 genotype associated with the development of septicemia in preterm infants? / D. Harding, S. Dhamrait, A. Millar, S. Humphries, N. Marlow, A. Whitelaw, H. Montgomery // *Pediatrics*. - 2003. - Vol.112 (4). - P. 800-803.
110. Hardyment, A.F. Observations on the bacteriology and epidemiology of nursery infections. I. Staphylococcal skin infections / A.F. Hardyment, R.A. Wilson, W. Cockcroft, B. Johnson // *Pediatrics*. - 1960. - Vol.25. - P. 907-918.
111. Harger, J.H. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study / J.H. Harger, A.W. Hsing, R.E. Tuomala, R.S. Gibbs, P.B. Mead, D.A. Eschenbach, G.E. Knox, B.F. Polk // *Am J Obstet Gyneol* . - 1990. - Vol.163 (1). - P. 130-137.
112. Hayden, M. S. Signaling to NF-kappaB / M. S. Hayden, S. Ghosh // *Genes Dev*. - 2004. - №18. - P. 2195-2224.
113. Henry, M. Primary Care of the newborn / M. Henry, J. Seidel Beryl, J. Rosenstern, P. Ambadas, Wendell H.McKay - 2006.- 380 p.
114. Hofer, N. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life / N. Hofer, W. Muller, B. Resch // *Clin Chem Lab Med*. - 2011. - Vol.49(2). - P. 297-302.
115. Hofer, N. An update on the use of C-reactive protein in early onset neonatal sepsis: current insights and new tasks / N. Hofer, E. Zacharias, W. Müller, B. Resch // *Neonatology*. - 2012. - 102 (1). - P. 25-36.

116. Ishibashi, M. C-Reactive protein kinetics in newborns: application of a high-sensitivity analytic method in its determination / M. Ishibashi, Y. Takemura, H. Ishida, K. Watanabe, T. Kawai // *Clin Chem.* - 2002. - Vol. 48(7). - P. 1103-1106.
117. Jackson, G.L. Are complete blood cell count useful in the evaluation of asymptomatic neonates exposed to suspected chorioamnionitis? / G.L. Jackson, W.D. Engle, D.M. Sendelbach, D.A. Vedro, S. Josey, J.Vinson, C. Bryant, G. Hahn, C.R. Rosenfeld // *Pediatrics.* - 2004. - Vol. 113 (5). - P. 1173-80.
118. Janota, J. Characterization of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Very Low Birthweight Infants: A New Sequential Scoring System / J. Janota, Z. Stranák, B. Statecá, A. Dohnalová, A. Šípek, J. Šimák // *Shock.* - 2001. – Vol. 15(5). P. 348-52.
119. Jersmann, H.P.A. Bacterial Lipopolysaccharide and Tumor Necrosis Factor Alpha synergistically increase expression of human endothelial adhesion molecules through activation of NF-kB and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways / H.P.A. Jersmann, C.S.T. Hii, J.V. Ferrante, A. Ferrante // *Infection and Immunity.* - 2001. - Vol.69( 3). - P.1273-1279.
120. Jiang, Z. 1:4 matched case-control study on influential factor of early onset neonatal sepsis / Z. Jiang, G.Y. Ye // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* - 2013. - Vol. 17(18). - P. 2460-2466.
121. Kingsmore, S. Identification of diagnostic biomarkers for infection in premature neonates / S.F. Kingsmore, N. Kennedy, H.L. Halliday, J.C. Van Velkinburgh, S. Zhong, V. Gabriel, J. Grant, W.D. Beavis, V.T. Tchernev, L. Perlee, S. Lejnine, B. Grimwade, M. Sorette, J.D. Edgar // *Mol Cell Proteomics.* - 2008. - Vol. 7(10). - P. 1863-1875.
122. Kordek, A. Umbilical cord blood serum procalcitonin concentration in the diagnosis of early neonatal infection / A. Kordek, S. Giedrys-Kalemba, B. Pawlus, W. Podraza, R. Czajka // *J.Perinatol.* - 2003. - Vol. 23(2) - P. 148-153.
123. Kristóf, K. Clinical microbiology of early-onset and late-onset neonatal sepsis, particularly among preterm babies / K. Kristóf, E. Kocsis, K. Nagy // *Acta Microbiol Immunol Hung.* - 2009. - Vol. 56(1). - P. 21-51.

124. Lambris, J.D. Complement evasion by human pathogens / J.D. Lambris, D. Ricklin, B.V. Geisbrecht // *Nat Rev Microbiol.* - 2008. - Vol. 6 (2). - P. 132-142.
125. Machado, JR. Neonatal sepsis and inflammatory mediators / J.R. Machado, D.F. Soave, M.V. da Silva, L.B. de Menezes, R.M. Etchebehere, , M.L. Monteiro, M.A. dos Reis, R.R. Corrêa, M.R. Celes // *Mediators Inflamm.* - 2014. - 2014:269681. doi: 10.1155/2014/269681.
126. Madsen-Bouterse, S.A. The transcriptome of the fetal inflammatory response syndrome / S.A. Madsen-Bouterse, R. Romero, A.L. Tarca, J.P. Kusanovic, J. Espinoza, C.J. Kim, J.S. Kim, S.S. Edwin, R. Gomez, S. Draghici // *Am J Reprod Immunol.* - 2010. - Vol. 63(1). - P. 73-92.
127. Meem, M. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics / M. Meem, J.K. Modak, R. Mortuza, M. Morshed, M.S. Islam, S.K. Saha // *Journal of Global Health.* - 2011. - Vol. 1(2). - P.201-209.
128. Makkar, M. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis / M. Makkar, C. Gupta, R. Pathak, S. Garg, N.C. Mahajan // *J Clin Neonatol.* - 2013. - Vol.2 (1). - P. 25-29.
129. Marshall, J.C. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review / J.C. Marshall, R.V. Maier, M. Jimenez, E.P. Dellinger // *Crit Care Med.* - 2004. - Vol.32(11 Suppl). - P. 513-526.
130. Matur, N.B. Respiratory distress in neonates with special reference to pneumonia / N.B. Matur, K. Garg, S. Kumar // *Indian Pediatr.* - 2002. - Vol. 39(6). - P. 529-537.
131. Medina, T.M. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management / T.M. Medina, D.A. Hill // *Am Fam Physician.* - 2006. - Vol. 73(4). - P. 659-64.
132. Meisner, M. Procalcitonin – Biochemistry and Clinical Diagnosis / M. Meisner. - Bremen, 2010. - 128p.
133. Merih, Çetinkaya. A New Scoring System For Evaluation of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Premature Infants / Merih Çetinkaya, N. Köksal, H. Özkan // *Am J Crit Care.* - 2012. - Vol. 21. - P. 328-337.

134. Morley, C.J. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants / C.J. Morley, P.G. Davis, L.W. Doyle, L.P. Brion, J.M. Hascoet, J.B. Carlin // *N Engl J Med.* - 2008. - Vol. 358(7). - P.700-708.
135. Moulding, D.A. Effects of staphylococcal enterotoxins on human neutrophil functions and apoptosis / D.A. Moulding, C. Walter, C.A. Hart, S.W. Edwards // *Infect.Immun.* - 1999. - Vol. 67 (5). - P. 2312-2318.
136. Newman, T.B. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis / T.B. Newman, K.M. Puopolo, S. Wi, D. Draper, G.J. Escobar // *Pediatrics.* - 2010. - Vol. 126 (5). - P. 903-909.
137. Ng, P.C. Diagnostic markers of infection in neonates / P.C.Ng // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* - 2004. - Vol.89(3). - P. 229-235.
138. Pepys, M.B. C-reactive protein fifty years on / M.B.Pepys // *Lancet.* - 1981. Vol.1 (8221). - P. 653-657.
139. Pisani, V. Early onset sepsis in very low birth weight newborn infants / V. Pisani, B. Bizzarri, V. Cardì, R. Pedicino, F. Natale, I. Stolfi, A. Castronovo, M. De Curtis. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* - 2012. - 25(Suppl 3). - P. 21-25.
140. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. // *Obstetrics & Gynecology.* - 2016. - Vol.128(4). - P.165-177.
141. Remington, J.S. Infectious disease of the fetus and newborn infant / J.S. Remington, J.O.Klein // ELSEVIER, 2011. – 1260 p.
142. Report on the expert meeting on neonatal and paediatric sepsis 8 June 2010, EMA London.
143. Resch, B. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate / B. Resch, W. Gusenleitner, W.D. Müller // *Acta Paediatr.* - 2003. - Vol.92(2). - P. 243-245.
144. Riechelmann, H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis / H. Riechelmann, T. Deutschle, A. Rozsasi, T. Keck, D. Polzehl, H. Büner // *Clin Exp Allergy.* - 2005. - Vol. 35(9). - p.1186-1191.

145. Sankar, M.J. Sepsis in the newborn / M.J. Sankar, R. Agarwal, A.K. Deorari, V.K. Paul // *Indian J Pediatr.* - 2008. - Vol.75(3). - P. 261-266.
146. Santos, RP. A practical guide to the diagnosis, treatment, and prevention of neonatal infections / R.P. Santos, D. Tristram. *Pediatr Clin North Am.* – 2015. - Vol.62(2). P. 491-508.
147. Sarah, A. Early diagnosis of neonatal sepsis through haematological and biochemical markers / A. Sarah, , A. Ehsan, M. Arif, J. Hussain, R. Bano // *Gomal Journal of Medical Sciences.* - 2013. - Vol. 11(2) . - P. 178-182.
148. Shah, B.A. Neonatal sepsis: an old problem with new insights / B.A. Shah, J.F. Padbury // *Virulence.* - 2014. - Vol. 5(1). - P. 170-178.
149. Stefanovic, IM. Neonatal sepsis / I.M. Stefanovic // *Biochem Med (Zagreb).* - 2011. Vol. 21(3). - P. 276-281.
150. Sweet, R.L. Infectious disease of female genital tract / R.L. Sweet, R.S. Gibbs // fifth ed. Lippincott Williams&Wilkins. - Philadelphia, 2009. - 480p.
151. Thomas, D.B. Antenatal detection of fetal pleural effusion and neonatal management / D.B. Thomas, J.C. Anderson // *Med J Aust.* - 1979. - Vol. 2(8). - P. 435-436.
152. Thomas, W. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? / W. Thomas, C.P. Speer // *Neonatology.* - 2001. - Vol. 99(3). - P. 177-187.
153. Tillet, W.S. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus / W.S. Tillet, T. Francis // *J Exp Med.* - 1930. - Vol. 52(4). - P.561-571.
154. Van Herk, W. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use / W. Van Herk, M. Stocker, A.M. van Rossum . *J Infect.* - 2016. - Vol.72. - P.77-82.
155. Viscardi, R.M. Perinatal inflammation and lung injury / R.M.Viscardi // *Semin Fetal Neonatal Med.* - 2012. - Vol. 17(1). - P. 30-35.
156. Volanakis, J.E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function / J.E. Volanakis // *Mol Immunol.* - 2001. - Vol.38(2-3). - P. 189-197.

157. Volpe, J.J. Neurology of Newborn / J.J.Volpe // Philadelphia. PA: Saunders, 2008. - 1094p.
158. Vouloumanou, E. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systemic review and meta-analysis / E.K. Vouloumanou, E. Plessa, D.E. Karageorgopoulos, E. Mantadakis, M.E. Falagas // Intensive Care Med. - 2011. - Vol. 37(5). - P. 747-762.
159. Walliullah, S.M. Role of micro-ESR and I/T ratio in the early diagnosis of neonatal sepsis / S.M. Walliullah, M.N. Islam, M. Siddika, M.A. Hossain, A.K. Chowdhury // Mymensingh Med J. - 2009. - Vol. 18(1). - P. 56-61.
160. Waters, T.P. Preterm PROM: prediction, prevention, principles / T.P. Waters, B. Mercer // Clin Obstet Gynecol. - 2011. - Vol.54(2). - P.307-312.
161. Weiss, K. Multiple CD4+ T Cell subsets produce immunomodulatory IL-10 during respiratory syncytial virus infection / K. Weiss., A.F. Christiaansen, R.B. Fulton, D.K. Meyerholz, S.M. Varga // J Immunol. - 2011. - Vol. 187(6). - P. 3145-3154.
162. Weisman, L.E. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment / L.E. Weisman, B.J. Stoll, D.F. Cruess, R.T. Hall, G.B. Merenstein, V.G. Hemming, G.W. Fischer // J.Pediatr. - 1992. - Vol.121(3). - P. 428-433.
163. Whicher, J. Procalcitonin as an acute phase marker / J. Whicher, J. Bienvenu, G. Monneret // Ann Clin Biochem. - 2001. - Vol.38 (5). - P. 483-493.
164. Willougohby, R.E. Chorioamnionitis and brain injury / R.E. Willougohby, K.B. Nelson // Clin Perinatol. - 2002. - Vol. 29(4). - P. 603-621.
165. Wójkowska-Mach, J. Early-onset infections of very-low-birth-weight infants in Polish neonatal intensive care units / J. Wójkowska-Mach, M. Borszewska-Kornacka, J. Domańska, J. Gadzinowski, E. Gulczyńska, E. Helwich, A. Kordek, D. Pawlik, J. Szczapa, J. Klamka, P.B. Heczko // Pediatr Infect Dis J. - 2012. - Vol. 31(7). - P. 691-695.
166. Yapakci, E. Serum prohepcidin levels in term and preterm newborns with sepsis / E. Yapakçi, A. Tarcan, B. Celik, N. Ozbek, B. Gürakan // Pediatr Int. - 2009. - Vol. 51(2). - P. 289-292.

167. Yoon, B.H. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funusitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis / B.H. Yoon, R. Romero, J.S. Park, M. Kim, S.Y. Oh, C.J. Kim, J.K. Jun // *Am J Obstet Gynecol.* - 2000. - Vol. 183(5). - P. 1124-1129.
168. Zhang, C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction / C. Zhang // *Basic Res Cardiol.* - 2008. - Vol. 103(5). - P. 398-406.